

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

ІМУНОЛОГІЯ **В СУЧАСНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ**

*Методичний посібник
для студентів стоматологічного факультету,
лікарів-інтернів-стоматологів
та лікарів стоматологічного профілю*

Харків
ХНМУ
2018

УДК 616.314:612.017.1(075.8)

I 55

Затверджено вченою радою ХНМУ.
Протокол № 4 від 19.04.2018.

Рецензенти:

В. І. Гризодуб – д-р. мед. наук, проф., завідувач кафедри ортопедичної стоматології та ортодонції дорослих навчально-наукового інституту стоматології та щелепно-лицевої хірургії ХМАПО.

А. М. Потанчук – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри стоматології післядипломної освіти з курсом терапевтичної та ортопедичної стоматології УжНУ

Автори:

Соколова І. І., Герман С. І., Томіліна Т. В., Савельєва Н. М.,
Слинько Ю. О., Скидан К. В

I 55 Імунологія в сучасній стоматології : метод. посібник для студентів стомат. фак-ту, лікарів-інтернів-стоматологів та лікарів стомат. профілю. – Харків, 2018. – 116 с.

Методичний посібник присвячений базовим принципам імунотерапії і методам місцевої та загальної корекції імунітету захворювань ротової порожнини.

Своєчасне застосування комплексу лабораторних методів дослідження, у тому числі й імунологічних, дає можливість виявити наявність патологічного процесу на доклінічній стадії, визначити ступінь ризику виникнення захворювання у здорової людини, об'єктивізувати діагноз, провести диференційну діагностику, контролювати клінічний перебіг та динаміку захворювання. Призначення імуноотропних препаратів повинно ґрунтуватися на даних місцевої і загальної імунограм, приклади яких наведені у методичному посібнику, що допоможе студентам стоматологічних факультетів, лікарям-інтернам-стоматологам та лікарям стоматологічного профілю розширити свої знання з цієї теми.

УДК 616.31:612.017.1(075.8)

© Соколова І. І., Герман С. І.,
Томіліна Т. В., Савельєва Н. М.,
Слинько Ю. О., Скидан К. В, 2018
© Харківський національний
медичний університет, 2018

Шановні колеги!

Практична діяльність сучасного лікаря будь-якого профілю, у тому числі й стоматолога, стикається з необхідністю грамотної інтерпретації результатів лабораторних методів дослідження, зокрема імунологічних, на етапі постановки остаточного діагнозу.

Діагностика стоматологічних захворювань та вторинних проявів супутньої соматичної патології в ротовій порожнині є складною, оскільки клінічна картина неспецифічна і часто обтяжена несприятливими місцевими (недостатня гігієна, травма, вторинна інфекція) та загальними факторами (гіповітамінози, коморбідна патологія).

Для постановки правильного діагнозу окрім детального клінічного огляду необхідні ще й додаткові дослідження. Оцінка показників імунограми у пацієнтів із захворюваннями пародонта та слизової оболонки ротової порожнини має не лише диференційно-діагностичне значення, а й набуває важливого значення при плануванні подальшого лікування, допомагає в оцінюванні динаміки процесу, ефективності проведеної терапії та подальшого прогнозу.

Методичний посібник орієнтований на поглиблення клінічного мислення майбутніх лікарів-стоматологів шляхом самостійної пошукової діяльності та професійного самовдосконалення, які дозволяють створити необхідні умови для формування всебічно розвиненого фахівця та закладають підґрунтя для подальшої успішної інтерпретації імунологічних показників.

З глибокою повагою, автори.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

Л	– лімфоцити
Т	– Т-лімфоцити
В	– В-лімфоцити
О	– нульові лімфоцити
Тх	– Т-хелпери
Тс	– Т-супресори
IFN	– інтерферон (ІФ)
TCR	– Т-клітинний рецептор
TLR	– Toll-подібні рецептори
TNF	– фактор некроза пухлин (ФНП)
IL	– інтерлейкін (ІЛ)
ІФА	– імуноферментний аналіз
Д-РОН, Е-РОН	– активність нейтрофілів
Д-ФН	– фагоцитарна активність нейтрофілів
ІН	– індекс навантаження
Еп	– епітеліальні клітини
Е-РОЕп, Д-РОЕп	– адгезивна активність епітеліальних клітин

ВСТУП

У роботі лікаря-стоматолога при обстеженні хворого, проведенні діагностики та диференційної діагностики, виборі методу лікування, прогнозуванні перебігу хвороби вагоме місце займають знання точних, якісних показників стану органів і систем, обміну речовин та захисних резервів організму.

Своєчасне застосування комплексу лабораторних методів дослідження, у тому числі й імунологічних, дає можливість виявити наявність патологічного процесу на доклінічній стадії, визначити ступінь ризику виникнення захворювання у здорової людини, об'єктивізувати діагноз, провести диференційну діагностику, контролювати клінічний перебіг та динаміку захворювання [1].

Зміни органів та тканин порожнини рота у хворих, особливо слизової оболонки ротової порожнини й тканин пародонта, можуть бути результатом первинних або вторинних патологічних процесів. Вони не завжди мають чітко виражені симптоми, а патологічні елементи ураження можуть бути дуже схожими при різних нозологічних одиницях [2].

Саме захворювання слизової оболонки порожнини рота й тканин пародонта інколи мають неспецифічну клінічну картину, яка часто обтяжена несприятливими місцевими (недостатня гігієна, хронічна травма, вторинна інфекція) та загальними (гіповітамінози, соматична патологія) факторами. Тому для постановки правильного діагнозу окрім детального клінічного огляду необхідним є проведення додаткових досліджень, наприклад, імунологічного [3].

Сьогодні відомо, що стадія запального процесу в організмі та характер його перебігу відображаються в зрушеннях імунологічних параметрів, як безпосередньо в ділянці запалення, так і в загальному кровотоці. Однак інтенсивність цих зрушень неоднакова і залежить від обсягу ділянки запалення й інтенсивності перебігу запального процесу [8]. Тому спостереження за розвитком запального процесу з урахуванням оцінки імунограми є вкрай важливим для стоматологічної практики. З одного боку, саме вивчення імунограми пацієнта дозволяє виявити особливості перебігу запального процесу і при необхідності його корекцію. З іншого боку, стоматолог повинен знати про стан інших органів і систем пацієнта і, головне, знати фазу перебігу наявних соматичних захворювань, тому що від цього багато в чому залежить успіх лікування стоматологічної патології, його динаміка після лікування та подальший прогноз [4].

ІМУННА СИСТЕМА. ЗАГАЛЬНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СТРУКТУРУ І ФУНКЦІЇ

Поняття "імунітет" походить від латинського слова *immunitas*, що означає звільнення від чого-небудь; інше значення цього слова, яке зазвичай мають на увазі в медицині, – захист. Однак відомо, що імунні механізми можуть викликати ураження самого організму хазяїна, наприклад, при аутоімунних реакціях або атопії; трансплантаційний імунітет може призвести до відторгнення трансплантата і, як наслідок, до загибелі людини; при резус-конфліктних шлюбах у матері можуть утворюватися антитіла проти плода, що може бути причиною виникнення різної патології у новонароджених або навіть призводити до загибелі плода.

Імунітет – несприйнятливість організму до інфекційних і неінфекційних агентів і речовин, які володіють антигенними властивостями, що дозволяє йому підтримувати сталість макромолекулярного складу і захист від пухлин. За реалізацію імунітету відповідальна спеціалізована система органів і тканин – імунна.

Основна біологічна задача імунітету відрізнити "своє" від "чужого". Це справедливо навіть по відношенню до "зміненого свого", тобто імунна система виявляє і знищує як збудників інфекційних захворювань, так і змінені власні клітини (наприклад, пухлинні).

Розгляд явищ і процесів, що відбуваються при формуванні імунітету в організмі людини, дозволяють дати змістовне визначення імунітету як стану організму, що характеризується наявністю:

- премійованих лімфоцитів;
- специфічних антитіл;
- імунної пам'яті.

Імунологія – наука, що вивчає складний комплекс явищ і процесів, спрямованих на підтримку генетично детермінованої структурної та функціональної цілісності організму, сталість хімічного і клітинного складу внутрішнього середовища – гомеостазу [11].

Можна виокремити 3 основні лінії захисту.

• Неспецифічна резистентність – примітивна, але ефективна система. Вона діє неспецифічно і не потребує попереднього контакту зі збудником. Основний компонент цього захисту – цілісність епітеліальних покривів, що забезпечують ізоляцію внутрішнього середовища від дії патогенів. До цього типу резистентності відносяться також протимікробні пептиди, ферменти, наприклад, лізоцим та інші фактори.

• Вроджений імунітет – теж не потребує попереднього контакту зі збудником. Механізми вродженої імунної системи запускаються, якщо патогенам вдається подолати першу лінію захисту (наприклад,

при пошкодженні шкірного покриву). Основний ефекторний механізм вродженого імунітету – розвиток запалення. Основні клітини запалення: фагоцити (нейтрофіли, макрофаги) і клітини, які виділяють медіатори запалення (тучні клітини, базофіли, еозинофіли, дендритні клітини та ін.), які теж є факторами неспецифічної резистентності організму. До компонентів вродженого імунітету відносять також систему комплементу. Реакції вродженого імунітету запускаються відразу ж після контакту з патогеном і здатні в короткі терміни забезпечити захист організму.

- Адаптивний (набутий) імунітет – характеризується високою специфічністю. Відмінна риса адаптивного імунітету – залучення імунокомпетентних лімфоїдних клітин. При цьому реалізуються реакції клітинного (цитотоксичні Т-лімфоцити) і гуморального (утворення антитіл, у тому числі секреторних) імунного захисту. У більшості випадків в результаті адаптованої імунної відповіді формуються клітини пам'яті.

Імунна система – відносно самостійна структурно-функціональна система організму, яка контролює клітинний та гуморальний склад його тканин та біологічних рідин.

Основні функції імунної системи: контроль за антигенним станом внутрішнього середовища організму, захист організму від патогенних мікроорганізмів і протипухлинний нагляд. Своєрідний нагляд за індивідуальністю організму полягає в розпізнаванні та видаленні з нього чужерідних білків та клітин. У виконанні цих функцій беруть участь як механізми неспецифічного захисту, так і специфічна імунна відповідь на конкретні інфекційні або пухлинні антигени. Специфічна імунна відповідь підсилює механізми неспецифічного захисту, робить їх більш цілеспрямованими.

ОРГАНИ І ТКАНИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Імунна система включає сукупність органів і окремо розповсюджених клітин. Органи імунної системи поділяють на такі:

- центральні (первинні) лімфоїдні органи – тимус, кістковий мозок, в яких відбуваються диференціювання і дозрівання лімфоцитів:

- периферичні (вторинні) лімфоїдні органи і тканини – селезінка, лімфатичні вузли, пейєрові бляшки, апендикс, мигдалини, одиночні лімфоїдні фолікули, неінкапсульована лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою, дифузно розподілені лімфоїдні і мієлоїдні клітини та інші, які служать основним місцем розвитку імунної відповіді.

Кістковий мозок – основний орган лімфо- і гемопоєзу. Він також служить місцем зосередження ефекторних клітин адаптивного

імунітету (наприклад, плазмоцитів). Таким чином, чисто центральним лімфоїдним органом є тільки тимус, основна функція якого – забезпечення розвитку Т-лімфоцитів.

До периферичних інкапсульованих лімфоїдних органів відносять лімфатичні вузли, селезінку і пейєрові бляшки. У лімфатичних вузлах виділяють зони зосередження Т-лімфоцитів (паракортикальні зони), В-лімфоцитів (фолікули), а також сегменти, в яких В- і Т-клітини є сусідами один з одним.

У селезінці аналогічно структурована біла пульпа, яка і є вторинним лімфоїдним органом, тоді як червона пульпа має іншу структуру і її функції тільки частково належать до реалізації імунного захисту.

Аналог лімфатичних вузлів – пейєрові бляшки кишечника. Вони містять структури, пов'язані з транспортом антигенів через епітеліальний бар'єр; важливим їх компонентом є епітеліальні М-клітини, що захоплюють антигени з просвіту кишечника.

Лімфоїдні утворення слизових оболонок (мигдалини, одиночні фолікули, апендикс) відповідають окремим структурним елементам лімфоїдних органів, найчастіше лімфоїдним фолікулам.

Комплекс цих утворень разом з дифузно розподіленими лімфоцитами, пейєровими бляшками і регіонарними лімфатичними вузлами формують лімфоїдну тканину, пов'язану зі слизовими оболонками (Mucosa Associated Lymphoid Tissue MALT). Стромальні клітини лімфоїдних органів і MALT здатні залучати клітини відповідних типів і підтримувати їх життєздатність, тобто формують для них нішу.

Лімфоїдні органи взаємопов'язані шляхами рециркуляції лімфоцитів (лімфатична і кровоносна системи).

КЛІТИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Клітини імунної системи розрізняються за поверхневими рецепторами, маркерами і функцією.

Клітинні маркери – як правило, поверхневі молекули білкової природи, характерні для клітин даної групи і відіграють важливу роль в їх функціонуванні. За поверхневими маркерами можна охарактеризувати стадію диференціювання клітини і її належність до певної популяції або субпопуляції.

Рецептори – поверхневі або розчинні молекули білкової природи, що зв'язують специфічні молекули за моделлю "ключ–замок". При зв'язуванні специфічної молекули (наприклад, розчини сигнальної молекули) просторова конфігурація рецепторів змінюється, що в разі мембранних рецепторів призводить до передачі сигналу всередину клітини або органели.

Сукупність усіх поверхневих маркерів і рецепторів є фенотипом клітини. У даний час створена єдина номенклатура поверхневих анти-

генів (маркерів) клітин імунної системи, визначена за допомогою моноклональних антитіл. Досить докладно охарактеризовані загальноприйняті маркери стали позначати символом CD (скорочення від англ. Cluster of Differentiation). До 2009 р. описано 350 молекул CD, і кількість їх продовжує збільшуватися.

Імунні процеси здійснюються клітинами кісткового походження, що відносяться до двох кровотворних ліній – мієлоїдної і лімфоїдної. Мієлоїдні клітини "відповідають" за реакції вродженого, лімфоїдні – переважно за реакції адаптивного і тільки частково вродженого імунітету.

Реакції вродженого імунітету здійснюються клітинами (в основному фагоцитами), практично не потребують складних міжклітинних контактів і комунікацій. Саме тому вони не локалізовані в спеціалізованих органах імунної системи і широко розподілені по організму. Особливо багаті на них бар'єрні тканини.

Адаптивна імунна відповідь пов'язана з постійними складними міжклітинними контактами і кооперацією між клітинами. Крім цього, клональна природа адаптивного імунітету вимагає особливих механізмів концентрації (рекрутування) клітин конкретних клонів у визначенні ділянки ділення. Забезпечення діалогу між клітинами і їх залученням і імунна відповідь можливі лише в умовах організованої органної структури.

Переважній більшості клітинних елементів імунної системи дає початок поліпотентна гемопоетична стовбурава клітина. Під дією розчинних медіаторів (цитокінів) і контактних сигналів, що подаються стромальними клітинами, недиференційовані клітини-попередники перетворюються на різні клітини крові. Поліпотентні кровотворні стовбурові клітини здатні до самовідтворення, тобто можуть ділитися, не піддаючись диференціюванню, представляючи нескінченне джерело клітин-попередників. Мієлоїдні клітини-попередники перетворюються на такі типи клітин: мегакаріюцити (дуже великі багатоядерні клітини, з яких утворюються тромбоцити), еритробласти (ці клітини діляться і перетворюються на циркулюючі еритроцити), мієлобласти (можуть перетворюватися на гранулоцити – нейтрофіли, еозинофіли і базофіли), монобласти (попередники моноцитів), тучні клітини і частина дендритних клітин. Загальний лімфоїдний попередник дає початок лімфоїдній кровотворній лінії (Т-лімфоцитам, В-лімфоцитам, НК-клітинам (природним кілерам) і частині дендритних клітин).

Мієлоїдні клітини з кісткового мозку надходять в кров і короткий час циркулюють у кровотоці, потім мігрують у тканини, в яких живуть від декількох діб до декількох місяців або років. Вони також можуть емігрувати з кровотоку в місяця контакту з патогеном і вогнище запалення. Деякі різновиди мієлоїдних клітин (тучні клітини, макрофаги і дендритні клітини, які утворюються з моноцитів) практично не виявляються в кровотоці (хоча вони теж проходять стадію циркуляції),

проте присутні в тканинах. Макрофаги і дендритні клітини моноцитарного походження є посередниками між вродженим і адаптивним імунітетом. Мієлоїдні клітини експресують комплекс рецепторів, які розпізнають PAMP.

Лімфоцити – основні клітинні елементи імунної системи, що забезпечують розвиток реакцій імунітету. Це неоднорідна популяція клітин, що беруть участь у реакціях адаптивного (Т- і В-лімфоцити і їх численні субпопуляції) і вродженого (NK-, NKT-клітини та ін.) імунітету.

В організмі дорослої людини міститься близько 1012 лімфоцитів, при цьому їх загальна маса становить близько 1,5 кг. Лімфоцити рециркулюють у крові і лімфі, накопичуються в різних лімфоїдних органах, в міжтканинних просторах, здатні проникати через високий ендотелій венул. У крові знаходиться близько 2,2 % лімфоцитів від загальної їх кількості, а основна маса розподілена в тканинах і лімфі.

У 1969 р. Ройт запропонував для назви різних типів лімфоїдних клітин символи: Т – тимусзалежні і В – бурсазалежні (від назви аналога кісткового мозку у птахів – фабрицієвої сумки, або бурси Фабриція). Назва третього типу лімфоїдних клітин – NK-клітини – походить від виконуваної ними функції (природні кілери – Natural Killers).

В- і Т-лімфоцити розпізнають антигени по-різному. Імуноглобуліновий рецептор В-клітин (BCR) дає їм можливість розпізнавати нативний антиген як у вільній, так і в пов'язаній з мембранами формі. Рецептор Т-клітин (TCR) розпізнає тільки фрагменти антигену, не пов'язані з молекулами МНС. У процесі диференціювання в Т- і В-лімфоцитах відбувається перебудова генів, що кодують рецептори для антигенів. У результаті кожна клітина експресує унікальний за специфічністю рецептор. Рецептори такої ж специфічності мають всі нащадки цієї клітини (клон). У процесі селекції гине більшість небезпечних аутоспецифічних клонів як Т-, так і В-клітин. Популяції Т- і В-лімфоцитів беруть участь в імунних реакціях клонального типу, при яких у відповідь залучаються тільки клітини клонів, експресуючих рецептори потрібної специфічності (на відміну від природних кілерів, які не відрізняються один від одного за специфічністю).

Тільки Т- і В-лімфоцити є істинними імунокомпетентними клітинами і здатні:

- розпізнавати антиген за допомогою клонально експресованих антигенспецифічних Т-клітинних (TCR) і В-клітинних (BCR) рецепторів;
- розвивати антигенспецифічні імунні реакції, спрямовані на елімінацію антигену;
- створювати клони собі подібних клітин після стимуляції антигеном;
- формувати імунну пам'ять; розвивати імунну толерантність.

Інші клітини імунної системи не володіють усім спектром властивостей імунокомпетентних клітин.

Т-лімфоцити займають особливе місце в імунній системі і служать головною популяцією в розвитку клітинно-опосередкованої імунної відповіді. Розвиток Т-лімфоцитів залежить від тимуса, хоча відомі також зони позатимічного походження клітини.

Т-лімфоцити морфологічно не відрізняються від В-лімфоцитів. Загальний маркер Т-клітин – молекулярний комплекс TCR – CD3, що включає антигенрозпізнаючий димер і допоміжний молекулярний комплекс CD3. Субпопуляції Т-лімфоцитів розрізняються за мембранними маркерами, способом розпізнавання антигену і функцією. Нативні Т-клітини (формується в процесі нормального диференціювання і не контактують з антигеном) бувають двох варіантів: $\gamma\delta$ -Т-лімфоцити (TCR містить γ - і δ -ланцюги) і ВСР-Т-лімфоцити (TCR містить α - і β -ланцюги).

Серед класичних Т-клітин виділяють субпопуляції CD4- і CD8-Т-лімфоцитів. Після стимуляції антигеном CD4+ Т-клітини виступають як хелпери, а CD8+-Т-клітини – як цитотоксичні Т-лімфоцити.

Цитотоксичні CD8-Т-лімфоцити (ЦТЛ) – клітини-кілери, здатні уражати інфіковані вірусом клітини-мішені, пухлинні клітини, клітини трансплантата. ЦТЛ розпізнають антигенні пептиди в комплексі з молекулами МНС класу I (МНС-1).

CD4-Т-хелпери – функціональна субпопуляція Т-клітин. Вони беруть участь у розпізнаванні антигенного пептиду в комплексі з МНС-11 на АПК. Т-хелпери беруть участь у міжклітинній кооперації з В-клітинами, направляючи їх диференціювання в плазматичні клітини, що синтезують антитіла, мають стимулюючий вплив в варіантах цитотоксичності та ін. Нативні (функціонально невизначені) Т-клітини умовно називають Th0. Залежно від стимуляції сигналів ці клітини здатні диференціюватися, але в різних функціональних шляхах. Th1-лімфоцити формують ІН в присутності IFN- γ і ІЛ-12, і їх основна функція – стимуляція реакцій клітинного імунітету (стимуляція цитотоксичних властивостей Т-кілерів, активація внутрішньоклітинного кілінга патогенів макрофагами та ін.).

Таким чином, Th1-клітини активуються у відповідь на інфекцію внутрішньоклітинними патогенами – вірусами і бактеріями, здатними виживати у внутрішньоклітинних везикулах макрофагів. Th2-клітини утворюються в присутності ІЛ-4 і ІЛ-6 та стимулюють переважно відповідь гуморального типу. Th2-клітини беруть участь в імунному захисті від гельмінтів, постачають хелперний сигнал В-клітинам, беруть участь у розвитку ІgЕ-опосередкованих алергічних реакціях. Останнім часом виділяють субпопуляцію Th17-лімфоцитів, диференціюється

з Th0 в процесі імунної відповіді при відсутності IL-12 і IL-4, тобто при відсутності стимулів до диференціювання за Th1- або Th2-шляхом. Основною їх функцією вважається участь в імунній відповіді на інфекцію позаклітинними бактеріями і грибами. Крім того, виділяють також Thf-лімфоцити – фолікулярні Т-хелпери.

Однак існує одна природна субпопуляція CD4-Т-клітин, що експресують внутрішньоклітинний фактор FoxP3, яка істотно відрізняється від інших Т-хелперів – регуляторні Т-клітини. Такі CD4, CD25, FoxP3-лімфоцити (Treg) підрозділяють на природні, що розвиваються в тимусі, й індуковані, що розвиваються на периферії з CD4-Th0-клітин. Їх функція полягає в контролі за активністю CD4- і CD8-Т-лімфоцитів, у тому числі аутоспецифічних, не видалених у процесі негативної селекції, а також інших клітин.

Т-клітини пам'яті (від англ. memory cells) – довгоживучі лімфоцити, премійовані антигеном, але які не досягли стадії термінального диференціювання в клітини-ефектори. При повторному контакті з тим же антигеном вони відповідають набагато швидше і активніше, ніж нативні лімфоцити. Клітини пам'яті відрізняються від нативних великим терміном життя, вираженою рециркуляцією і здатністю до самопідтримки.

Серед $\alpha\beta$ -Т-клітин виділяють НКТ-лімфоцити, що формуються в процесі Т-лімфопоезу, але на пізніх етапах отримали ознаки НК-клітин. У НКТ-лімфоцитів менше специфічності TCR, і вони переважно беруть участь у розпізнаванні ліпідних (а не пептонних) антигенів.

НК-клітини відносять до клітин вродженого імунітету. Природні кілери розпізнають молекули (стресові молекули), відмінні від PAMPi, які розпізнаються міелоїдними клітинами.

В-лімфоцити відповідають за гуморальну адаптивну імунну відповідь, спрямовану переважно на видалення позаклітинних інфекційних агентів. Після зв'язування зі специфічним антигеном В-лімфоцити при кооперативній взаємодії з Т-лімфоцитами і Т-хелперами проліферують, диференціюються в плазматичні клітини, що секретують антитіла, і клітини пам'яті. Антиген викликає селекцію клонів В-лімфоцитів, що експресують специфічні до нього BCR.

Розрізняють В1- і В2-субпопуляції, що відрізняються за потребою і Т-клітинної допомоги в процесі відповіді на антиген.

В1-лімфоцити утворюються ще в процесі ембріогенезу в фетальній печінці, локалізуються переважно в серозних порожнинах і бар'єрних тканинах, розпізнають тимуснезалежні антигени (для індукції відповіді на такі антигени не потрібна допомога Т-хелперів), несуть рецептор з низькою специфічністю до антигену, спонтанно виробляють низькоафінні антитіла переважно IgM-ізотипу, у тому числі до аутоантигенів, практично не формують клітин пам'яті. На відміну від звичайних В-лімфоцитів, В1-клітини здатні до самопідтримки і відіграють важливу

роль у захисті від патогенних мікроорганізмів. Відомі дві субпопуляції В1-лімфоцитів: В-1а (CD5*) і В-1б (CD5).

В-клітини маргінальної зони (МЗВ-клітини), подібні до В1-лімфоцитів, локалізуються в маргінальній зоні селезінки і лімфатичних вузлів і беруть участь у відповіді переважно на бактеріальні антигени, що потрапили в кров.

В2-лімфоцити (CD5) – власне ті лімфоцити, які називають В-клітинами (класичні). В ембріональному періоді вони диференціюються в печінці, а після народження – в кістковому мозку. Антигензалежний етап диференціювання цих клітин відбувається у фолікулах периферичних лімфоїдних органів. В2-лімфоцити характеризуються широким розмаїттям ВСR, розпізнають Т-залежні антигени (майже виключно білкові), продукують імуноглобуліни різних класів, формують імунологічну пам'ять.

Лімфоцити, особливо Т-клітини, постійно рециркулюють, виходять з лімфоїдних органів у лімфу, мігрують з нею в кровотік і повертаються через посткапілярні венули назад в органи. При цьому завдяки експресії молекул адгезії і рецепторів для хемокинових (хемотаксичних) факторів, що визначають напрямок міграції клітин, клітини рециркулюють при кожному витку рециркуляції із високою вибірковістю потрапляють у ділянки лімфоїдних органів, спеціалізованих для цього типу клітин. Деякі лімфоїдні клітини (особливо ті, які раніше контактували з антигеном) поряд з мієлоїдними дифузно розподіляються в бар'єрних нелімфоїдних тканинах і в меншому ступені – в інших.

Клітини імунної системи істотно розрізняються за терміном життя. Відповідно до цього варіює швидкість їх оновлення. Чисельність клітин кожного типу строго контролюється гомеостатичними механізмами [8].

МОЛЕКУЛИ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ В ІМУННІЙ ВІДПОВІДІ І Є ПРОДУКТАМИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Комплемент – система сироваткових білків крові (> 20 компонентів), що знаходяться в неактивному стані, але при потрапленні в організм чужорідного антигену здатні каскадно активуватися. При активації компоненти комплементу розщеплюються на 2 субодиниці, умовно названі "а" (мала) і "б" (велика – у виняткових випадках становить С2, для якого С2а названа велика субодиниця).

Система комплементу виконує наступні функції:

- лізис клітин (еритроцитів – гемоліз; бактерій – бактеріоліз; пухлинних клітин або клітин, пошкоджених, інфікованих внутрішньо-

* Кластер диференціювання В1а

клітинними формами бактерій, мікоплазмами, хламідіями, вірусами або найпростішими – цитоліз);

- посилення або підготовка фагоцитозу (участь у процесі опсонізації);

- посилення хемотаксису;

- участь у нейтралізації вірусів;

- участь у імуноадгезії;

- участь в алергічних реакціях негайного типу завдяки активації

тучних клітин і базофілів компонентами С3а і С5а (анафілатоксин).

Велика частина компонентів комплементу синтезується гепатоцитами і мононуклеарними фагоцитами. Компоненти комплементу циркулюють у крові в неактивній формі. Активація комплементу запускається трьома шляхами: класичним, альтернативним і лектиновим.

Імунний захист і патологічні ефекти опосередковують фрагменти і комплекси компонентів комплементу, що утворюються в процесі активації:

- невеликі хемотаксичні і прозапальні фрагменти С3а і С5а;

- великі опсонізуючі фрагменти С3Ь і С4Ь;

- літичний мембраноатакуючий комплекс С5Ь-С9.

Адгезивні молекули. Рух лейкоцитів у вогнище запалення або інфекції починається з серії адгезивних подій, кожна з яких стосується лейкоцитів певного типу: нейтрофілів, моноцитів або лімфоцитів. Циркулюючі лейкоцити зазвичай вступають лише в швидкоплинні контакти з ендотеліальними клітинами посткапілярних венул: лейкоцити немов "ковзають" по поверхні ендотелію судинної стінки. Сигналами активації можуть служити цитокіни (хемокіни), які здатні зв'язуватися з глюкозамінгліканами, поверхніями ендотеліальних клітин і діяти на "ковзаючі" лейкоцити [11].

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ЦИТОКІНІВ

До системи цитокінів у даний час відносять близько 200 індивідуальних поліпептидних молекул.

У даний час відомо 37 інтерлейкінів (назва відображає здатність молекул опосередковувати взаємодію між лейкоцитами і назвою міста Інтерлакен, Швейцарія, де був уведений цей термін), які отримали цифрові позначення (ІЛ-1–ІЛ-37), інші мають буквені позначення. Цитокіни імунної системи можна умовно поділити на кілька груп.

- Інтерлейкіни (ІЛ-1–ІЛ-37) – секреторні регуляторні білки іменної системи, що забезпечують внутрішньосистемні медіаторні взаємодії і зв'язок імунної системи з іншими системами організму. Серед інтерлейкінів на основі функціональної активності виділяють прозапальні цитокіни, ростові фактори лімфоцитів, регуляторні цитокіни.

- Інтерферони – противірусні агенти з вираженою імунорегуляторною дією: інтерферони I типу – IFN- α , IFN- β , IFN- δ , IFN- κ , IFN- τ , IFN- ω ; інтерферони II типу – IFN- γ ; група інтерфероноподібних цитокінів – інтерферони III типу – IL-28A (IFN- γ -2), IL-28B (IFN- λ -3) і IL-29 (IFN- λ -3).

- Фактор некрозу пухлини – цитокіни з цитотоксичною і регуляторною дією: TNF- α , лімфотоксин- α і - β .

- Фактор росту лімфо-/гемопоетичних клітин – фактор росту стовбурових клітин (c-Kit-ліганда, IL-3, 1L-7, IL-11, еритропоетину, тромбопоетину, G-CSF, M-CSF, GM-CSF).

- Хемокини (близько 50 молекул, що відносяться до різних груп – низькомолекулярні цитокіни, регулятори хемотаксису лейкоцитарних клітин у вогнищі запалення. Можуть викликати дегрануляцію клітин і підвищувати експресію молекул адгезії.

- Фактори зростання – регулятори росту, диференціювання і функціональної активності клітин різної тканинної належності (фактор росту фібробластів, фактор росту ендотеліальних клітин, фактор росту епідермісу) і трансформуючий фактор росту (TGF).

Спектри біологічних активностей цитокінів імунної системи значною мірою перекриваються: один і той же процес може стимулюватися в клітині більш ніж одним цитокіном.

Якщо при інфекціях, викликаних внутрішньоклітинними вірусами і мікроорганізмами, відбудеться переключення захисного клітинного імунітету на гуморальний, настає ускладнення перебігу захворювання.

ІНТЕРЛЕЙКІНИ

Інтерлейкін-1 (IL-1 α , IL-1 β). IL-1 являє собою систему з трьох молекул: IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra (антагоніст рецептора IL-1) і двох рецепторів: IL-1R1 і IL-1R2. Біологічні властивості IL-1 α і IL-1 β дуже подібні або ідентичні. IL-1 α активує переважно T-лімфоцити, володіє аутокринною і паракринною дією, у той час як IL-1 β – багатофункціональний цитокін з широким спектром. Рання дія відіграє ключову роль у розвитку і регуляції вродженого і набутого імунітету, один з перших включається у відповідну захисну реакцію організму при дії патогенних факторів. Основними продуцентами IL-1 β є макрофаги і моноцити. У синтезі IL-1 також можуть брати участь лімфоцити, фібробласти, клітини-мішені імунокомпетентні, ендотеліальні, епітеліальні клітини, фібробласти і ін. IL-1 β ініціює та регулює запальні, імунні процеси, активує нейтрофіли, T- і B-лімфоцити, стимулює синтез білків гострої фази, цитокінів (IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α), молекул адгезії (E-селектину), прокоагулянтів, простагландинів. IL-1 β підсилює хемотаксис, фагоцитоз,

гемопоез, проникність судинної стінки, цитотоксичну і бактерицидну активність, надає пірогенний ефект та ін. ІЛ-1 бере участь у регуляції температури тіла, а його підвищена продукція призводить до розвитку лихоманки.

Підвищення рівня ІЛ-1 спостерігається при різних запальних й аутоімунних захворюваннях, включаючи септичний шок, ревматоїдний артрит, цукровий діабет 1-го типу. Сильне підвищення рівня ІЛ-1 призводить до гіпотензії, анорексії, руйнування хрящів у суглобах. Ендотеліальні клітини судин людини під впливом ІЛ-1 α і ІЛ-1 β секретують поліпептиди, подібні тромбоцитарному фактору росту. Ці поліпептиди можуть стимулювати клітинну міграцію і проліферацію і викликати вивільнення судинних медіаторів запалення, що при значному збільшенні рівня зазначених цитокінів може привести до розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання. ІЛ-1 стимулює мієлопоез і ранні етапи еритропоезу (пізні етапи пригнічує, оскільки є антагоністом еритропоєтину). ІЛ-1 β пригнічує розвиток В-лімфоцитів, бере участь у виборі напрямку диференціювання між мієло- і В-лімфопоезом на користь мієлопоезу.

Антагоніст рецептора ІЛ1(ІЛ-1Ra). ІЛ-1Ra є мономерним глікозилінованим білком, який продукується моноцитами та іншими клітинами. ІЛ-1Ra є інгібітором і важливим фізіологічним регулятором експресії ІЛ-1. Баланс між ІЛ-1 і ІЛ-1Ra відіграє важливу роль у захисті організму від інфекції і обмеження глибокого пошкодження уражених тканин. Для інфекційних захворювань максимальне підвищення рівня ІЛ-1Ra спостерігається при сепсисі. При цьому підвищення концентрації ІЛ-1Ra корелюють зі сприятливим прогнозом. Недостатня продукція ІЛ-1Ra значно підвищує важкість ураження тканин при хворобі Лайма, туберкульозі, саркоїдозі. ІЛ-1Ra є ендегенним протизапальним агентом при ішемічних ураженнях головного мозку, запальних захворюваннях кишечника, респіраторному дистрес-синдромі, бронхіальній астмі, пієлонефриті.

Інтерлейкін-2 (ІЛ-2) відіграє виключно важливу роль у реалізації механізмів імунної відповіді. Продукентами ІЛ-2 є Тh1-клітини. Крім участі ІЛ-2 в диференціюванні і проліферації Т-лімфоцитів, цей лімфокін безпосередньо впливає на реалізацію механізмів протипухлинного захисту. Так, ІЛ-2 підвищує фізичну літичну активність НК-клітин, а також індукує лімфокінактивовані кілери. Крім того, ІЛ-2 підсилює секрецію ІFN- γ Т-лімфоцитами. ІЛ-2 і ІFN- γ формують ефекторні імунологічні механізми, спрямовані на запобігання проліферації неотрансформованих клітин. У хворих на гострий вірусний гепатит у реплікативний період реєструють високу спонтанну продукцію ІЛ-2. Препарати ІЛ-2 надають хороший захисний ефект при ряді пухлинних захворювань.

Інтерлейкін-3 (ІЛ-3) є фактором росту стовбурових клітин і ранніх попередників лімфо-/гемопоетичних клітин. Його продукують Th1 і Th2, а також інші клітини (В-лімфоцити, мієлоїдні клітини, стромальні клітини кісткового мозку, кератиноцити). ІЛ-3 разом з еритропоєтином підтримує зростання і диференціювання клітиноеритроїдного паростка. У той же час ІЛ-3 здатний регулювати ранню стадію диференціювання В-лімфоцитів, підтримує зростання пре-В-клітин, а також підсилює секрецію ІgG. Поряд з ІЛ-4 і GM-CSF ІЛ-3 служить ростовим фактором для тучних клітин. ІЛ-3 підсилює вироблення гістаміну клітинами гемопоетичної системи. ІЛ-3 і GM-CSF викликають формування гранул еозинофілів.

Інтерлейкін-4 (ІЛ-4) продукується Т-хелперами (Th2), є фактором диференціювання для Т- і В-лімфоцитів. Найбільш сильний ефект ІЛ-4 надає на регуляцію утворення інших цитокінів, беручи участь у численних біологічних процесах, таких, як імунна відповідь і запальні реакції. ІЛ-4 є протизапальним цитокіном, обмежує синтез макрофагами прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12, TNF- α , утворення цими клітинами високоактивних метаболітів кисню, азоту. Крім цього, ІЛ-4 служить кофактором проліферації В-лімфоцитів, а також індукує в цих клітинах синтез ІgE і ІgG 4. ІЛ-4 здатний генерувати активність лімфокінактивованих клітин і посилювати протипухлинну активність макрофагів. Порушення вироблення ІЛ-4 є ключовим процесом у розвитку алергопатології.

Інтерлейкін-5 (ІЛ-5) – димерний білок, продукується Т-хелперами (Th 2). ІЛ-5 підсилює проліферацію активованих В-лімфоцитів, а також експресію на них рецептора для ІЛ-2 і синтез цими клітинами ІgA. У нестимульованих В-клітинах ІЛ-5 індукує секрецію ІgM і ІgG. ІЛ-5 є хемоатрактантним для еозинофілів, викликає їх дегрануляцію при паразитарних інвазіях, відіграє роль у патогенезі алергічного запалення, atopії. Протипухлинна активність ІЛ-5 пов'язана зі здатністю брати участь у апоптозі.

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) – мономер, є фактором диференціювання В-клітин, сприяючи дозріванню В-лімфоцитів в антитілопродукуючі клітини. ІЛ-6 індукує синтез білків гострої фази, у зв'язку з чим (так само як і ІЛ-1 і TNF) може бути віднесений до прозапальних цитокінів. Підвищення рівня ІЛ-6 спостерігається при багатьох патологічних станах, у тому числі при аутоімунних захворюваннях, серцевій мікседемі, ревматоїдному артриті, хворобі Кастла, псоріазі, мезангіопроліферативному гломерулонефриті, саркомі Капоші, алкогольному цирозі, лімфомі, мієломі і карциномі нирок. У ВІЛ-інфікованих людей В-лімфоцити продукують збільшену кількість NF- α і ІЛ-6. Підвищення концентрації ІЛ-6 відзначено при загостреннях виразкової хвороби, панкреатиті,

глутоеновій ентеропації, хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті, вірусному гепатиті, первинному міліарному цирозі.

Інтерлейкін-7 (IL-7) – поліпептид, що стимулює гемопоез. Продукується фібробластами і стромальними кістковомозковими клітинами. IL-7 стимулює проліферацію, але не диференціювання пре- і про-В-клітин, і не впливає на функціонування диференціювання В-клітин. Також він стимулює проліферацію незрілих і диференційованих активованих Т-лімфоцитів. IL-7 використовують в імунотерапії – він сприяє руйнуванню пухлинних клітин CD4-Т-лімфоцитами. IL-7 може індукувати апоптоз пухлинних клітин.

Інтерлейкін-8 (IL-8) – низькомолекулярний прозапальний цитокін, належить до сімейства хемокінів. Продукується під дією бактеріальних ендотоксинів та цитокінів, головним чином TNF і IL-1. Відомий як NAP-1 (активуючий нейтрофіли пептид-1), NAF (фактор активації нейтрофілів), GCF (хемотактильний фактор гранулоцитів) та NCF (хемотактильний фактор нейтрофілів). Активує нейтрофіли, моноцити, меншою мірою інші гранулярні лейкоцити, викликає їх хемотаксис у вогнищі запалення. Рівень IL-8 підвищується при хронічних і гострих запальних процесах, ревматоїдному артриті, виразковому коліті. IL-8, з'являючись після IL-1 і TNF в місцях запалення, відіграє важливу роль у розвитку псоріазу.

Інтерлейкін-9 (IL-9) продукується Т-хелперами (Th2), стимулює проліферацію Т-лімфоцитів і базофілів, підсилює ефекти еритропоетину.

Інтерлейкін-10 (IL-10) – антагоніст ряду цитокінів. Продукується Th0, Th2 і CD8-Т-лімфоцитами, В1-клітинами, пригнічує вироблення IFN- γ Th-клітин, гальмує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами IL-1 β , TNF і IL-6. У той же час IL-10 стимулює секрецію імунoglobulinів В-клітинами, може стимулювати синтез IgE.

На клітинний імунітет IL-10 діє синергічно з IL-4. Підвищення рівня вироблення IL-10 є поганою прогностичною ознакою і поєднується з вираженою прогресією пухлинного росту.

Інтерлейкін-11 (IL-11) синтезується стромальними клітинами кісткового мозку. Клітини-мішені – гемопоетичні попередники остеокластів. Функціональні властивості: утворення остеокластів, зниження утворення прозапальних цитокінів. IL-11, посилюючи антитілоутворення як *in vitro*, так й *in vivo*, причому його дія опосередковується Т-хелперами, стимулює мегакаріоцитоз, впливає на розвиток й інших клітин крові, зокрема макрофагів. Джерелом IL-11, крім клітин строми кісткового мозку, служать фібробласти, стимульовані IL-1. Подібно IL-1 і IL-6, IL-11 бере участь в індукції синтезу білків гострої фази.

Інтерлейкін-12 (IL-12) – прозапальний цитокін. Він секретується перш за все активованими макрофагами і впливає на імунні клітинні реакції, підвищує літичну активність лімфокинактивованих кілерів, діє як ростовий фактор при активації Т- і NK-клітин. При цьому він діє як редуктор секреції IFN- γ і інгібітора синтезу I γ E, індукваного IL-4. IL-12 активує цитотоксичність макрофагів, а дефіцит його утворення макрофагами може значно знижувати протипухлинну активність, надає протипухлинний ефект при раку легень. Посилення зростання пухлини, зокрема раку прямої кишки, асоціюється зі зниженням продукції IL-12 і посиленням продукції IL-10. Важливою властивістю IL-12 є посилення експресії Fas-L і індукція апоптозу. IL-12 пригнічує ангіогенез, є ключовим цитокіном у розвитку лімфоцитів, відіграє основну роль при аутоімунних захворюваннях, формуванні резистентності до бактеріальної або паразитичної інфекції, антивірусній відповіді, включаючи ВІЛ.

Інтерлейкін-13 (IL-13) продукується Т-хелперами (Th 2). Функції IL-13 подібні біологічній активності IL-4. Він є потужним модулятором активності моноцитів і В-клітин, але на відміну від IL-4 і IL-13 не має прямого біологічного впливу на Т-клітини. IL-13 пригнічує вироблення інших цитокінів, стимулюючих початок запального процесу при сепсисі або ревматоїдному артриті, причому на відміну від IL-4 його концентрація не знижується. IL-13 спільно з IL-4 і IL-10 бере участь в імунних реакціях Th2-типу. Він стимулює секрецію I γ G 4 і I γ E.

Інтерлейкін-15 (IL-15) продукується макрофагами, моноцитами, епітеліальними, гладком'язовими клітинами. За рахунок виявляемої активності він близький до IL-2: активує макрофаги, підвищує синтез ними TNF- α , посилюючи його дію. IL-15 бере участь в активації Т-лімфоцитів АПК, стимулює проліферацію і диференціювання Т- і В-лімфоцитів у клітини-ефектори, синтез цитокінів, імуноглобулінів, захищає гепатоцити від апоптозу. Антагоністами IL-15 можуть служити його мутантні форми, що зв'язуються з відповідними рецепторами. Вміст IL-15 збільшується при запальних захворюваннях шлунка, тонкої і товстої кишки.

Інтерлейкін-16 (IL-16) – гомотетрамер. Він продукується Т-лімфоцитами, головним чином CD8-Т-клітинами. CD4-Т-клітини є його основними мішенями. IL-16 служить для них хемоатрактантом, підвищує їх адгезивність, зазвичай пригнічує (в деяких ситуаціях – індукує) їх проліферацію. У той же час IL-16 підсилює експресію CD25 і синтез цитокінів.

Інтерлейкін-17 (IL-17) синтезується в основному Т-хелперами. Мішенями IL-17 служать епітеліальні, ендотеліальні клітини, фіброласти. За своїми функціональними властивостями близький до проти-

запальних IL-4, IL-10, регулює виділення клітинами-продуцентами IL-6, IL-8, G-CSF, стимулює фібробласти. IL-17 може призводити до посилення антитілозалежної загибелі пухлинних клітин. Гістамін і серотонін підсилюють вироблення IL-17.

Інтерлейкін-18 (IL-18) синтезується у вигляді неактивного пропептида. IL-18, також відомий як IFN- γ індукуючий фактор (IGIF), первинно був охарактеризований як потенційний індуктор синтезу IFN- γ T- і NK-клітин. Незалежно від IL-12 він впливає на секрецію IFN- γ , швидко активує клітини моноцитарно/макрофагальної системи, що призводить до активації безлічі антибактеріальних, протипухлинних і противірусних реакцій. Вироблення IL-18 індукується стресовими сигналами (нейрогенними або бактеріального походження). При стресі вивільнення IL-18 може приводити до посилення циклу утворення IFN- γ /IL-18-IFN- γ . Продукція лімфоцитами під дією IL-18, у свою чергу, стимулює моноцити/макрофаги, що призводить до збільшення їх ICE-активності. IL-18 не тільки стимулює синтез IFN- γ , а й модулює його функціональну активність. IL-18 самостійно (Fas-L) або за допомогою IFN- γ (Fas) стимулює запуск апоптозу.

Інтерлейкін-19 (IL-19) – гомолог IL-10, секретується головним чином моноцитами. Регулює функції макрофагів і знижує активність Th1- і Th2-клітин. Впливає на процеси апоптозу клітин.

Інтерлейкін-20 (IL-20) – гомолог IL-10, секретується переважно кератиноцитами. Бере активну участь у розвитку запалення в шкірі. Його синтез підвищений при псоріазі.

Інтерлейкін-21 (IL-21) – продукується T-лімфоцитами. Відіграє важливу роль у регуляції гемопоезу і в імунній відповіді. Сприяє проліферації T-, B-лімфоцитів і NK-клітин. Посилює утворення імуноглобулінів.

Інтерлейкін-22 (IL-22) – гомолог IL-10, секретується активованими T-лімфоцитами при гострому запаленні.

Інтерлейкін-23 (IL-23) продукується активованими дендритними клітинами. Індукує проліферацію CD4-T-лімфоцитів пам'яті й вироблення цими клітинами IFN- γ .

IL-28A, IL-28B і IL-29 описані як інтерферони (IFN- λ -1, IFN- λ -2, IFN- λ -3).

Колонієстимулюючі фактори (CSF). Цитокіни, що стимулюють гемопоез: G-CSF (гранулоцитарний), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальний), M-CSF (моноцитарно-макрофагальний). GM-CSF продукується макрофагами і T-лімфоцитами; M-CSF – T-клітинами, кістковомозковими стромальними клітинами, остеобластами; G-CSF – фібробластами і моноцитами. GM-CSF індукує зростання і диференці-

ювання незрілих кістковомозкових клітин у різні типи клітин мієлоїдного ряду, при цьому прискорює процес дозрівання попередників гранулоцитів і моноцитів/макрофагів. Високий рівень GM-CSF, що секретується пухлинними клітинами, обумовлює розвиток нейтрофілів у хворих із злякисним процесом. M-CSF викликає диференціювання гемопоетичних клітин-попередників у мононуклеарні фагоцити, а G-CSF – в нейтрофіли. Рівень CSF в плазмі крові збільшується при запаленні різної етіології.

ІНТЕРФЕРОНИ

Інтерферони (IFN) – автономна група цитокінів, що володіють противірусною активністю і беруть участь у регуляції імунних процесів.

Інтерферони є важливими факторами вродженого (у випадку IFN- γ – ще й адаптивного) імунітету. Інтерферони – перші цитокіни, які стали застосовувати як лікувальні препарати. У даний час у людини виділяють 9 видів інтерферонів. За здатністю взаємодіяти з трьома видами рецепторів їх об'єднують у 3 групи.

Інтерферони I типу – IFN- α , IFN- β , IFN- δ , IFN- κ , IFN- τ , IFN- ω .

Інтерферон II типу – IFN- γ (раніше називався імунним).

Інтерферони III типу – IFN- λ -1 (IL-29), IFN- λ -2 (IL-28A), IFN- λ -3 (IL-28B).

Інтерферони здатні надавати пряму противірусну дію, що приводить до деградації вірусної РНК, пригнічення реплікації вірусу, індукції білка Mx, що індукує резистентність до інфікування вірусом. Найбільш висока противірусна активність у інтерферонів I типу (IFN- λ , IFN- β , IFN- κ). У інтерферонів III типу вона також висока, але розвивається повільніше. У IFN- γ противірусна активність проявляється значно слабше.

Інтерферони I і III типу здатні підвищувати захист від внутрішньоклітинних патогенів (мікобактерій, грибів, одноклітинних паразитів), посилюючи активність клітин вродженого імунітету. Інтерферони I типу сприяють розвитку запалення, підвищуючи експресію молекул адгезії, фагоцитарну і бактерицидну активність макрофагів. Вони стимулюють активність дендритних клітин, НК-клітин і цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Протипухлинну дію інтерферонів пов'язують з активацією природних кілерів, посиленням експресії молекул MHC-I і презентацією пухлинного антигену Т-клітинами. IFN I типу мають виражену антипроліферативну активність.

ІМУНОГЛОБУЛІНИ

Імуноглобуліни (антитіла). Стимуляція В-лімфоцитів (антигеном, реагуючим з поверхневими рецепторами клітин, і Т-лімфоцитами) призводить до їх трансформації в плазматичні клітини, що продукують антитіла – специфічні імуноглобуліни.

Ці фактори гуморального імунітету розрізняються між собою за молекулярною масою білка, електрофоретичною рухливістю, вмістом вуглеводів й імунологічною активністю. Для продукуємих клітинами імуноглобулінів характерно те, що, взаємодіючи з відповідними антигенами, вони утворюють з ними імунокомплекс.

У сироватці здорової людини близько 65 % загального білка складає альбумін, а решта білка – імуноглобуліни (Ig). Всі імуноглобуліни побудовані за загальним типом. Їх молекули складаються з двох важких ланцюгів (H-ланцюги) і двох легких (L-ланцюга), з'єднаних між собою дисульфідними містками. Відомо 5 різних класів H-ланцюгів (кожен зі своїми особливими властивостями), відповідно є 5 класів імуноглобулінів: IgA, IgG, IgE, IgM, IgD. Якщо молекулу Ig образно уявити у вигляді латинської літери Y, то дві ідентичні антигензв'язуючі ділянки знаходяться на кожній з гілочок цієї літери.

Імунохімічні характеристики антитіл

Афінність – точність збігу конфігурації активного центру антитіла (паратопа) і антигенної детермінанти (епітопи).

Авідність – сумарна сила міцності й інтенсивності зв'язку ланцюга молекули антитіла з усіма антигенними епітопами.

Валентність – число активних центрів антитіл, здатних зв'язуватися з антигеном.

Індивідуальність будови активного центру, що відрізняє його від інших активних центрів аналогічних антитіл, називається ідіотопом.

Імуноглобуліни самі можуть виконувати функцію антигенів. Виділяють наступні антигенні детермінанти імуноглобулінів:

- **ізотопи** – детермінанти, що визначають структурні особливості константних ділянок важких ланцюгів (ізотип визначається типом важких ланцюгів); ізотопи однакові у всіх осіб даного виду:

- **алотипи** – індивідуальні алельні варіанти імуноглобулінів у межах одного ізотипу, обумовлені варіабельністю константних доменів або каркасних ділянок V-доменів;

- **ідіотипи** – антигенні детермінанти, локалізовані у варіабельних доменах Fab-фрагменти, що визначають специфічність молекули антитіла.

Імуноглобуліни існують в організмі:

- в розчинній формі в крові та інших біологічних рідинах;

- у складі імунних комплексів (антиген–антитіло);

- у структурі BCR;

- на поверхні клітин (макрофагів, нейтрофілів та ін.), фіксованих на Fc-рецепторах.

Хоча властивості імуноглобулінів різних ізотопів багато в чому схожі, вони володіють різною дією в різних ділянках.

IgM. Молекула IgM має велику молекулярну масу (970 кДа) і тому погано проникає в тканини. IgM складається з п'яти мономерів, об'єднаних в єдину пентамерну молекулу дисульфідними зв'язками і L-ланцюгом. До складу ланцюга входять чотири C-домени. Крім пентамер, IgM існує також в мономерній формі на мембрані В-лімфоцитів у складі BCR.

У процесі імунної відповіді першими виробляються антитіла класу IgM. Після зв'язування з антигеном молекула IgM змінює конформацію і набуває найбільшу здатність зв'язувати і активувати білки системи комплементу класичним шляхом. Основна фізіологічна функція IgM – нейтралізація патогенів (вірусів) у кровоносному руслі.

IgG. Імуноглобуліни цього ізо типу є основними антитілами при вторинній імунній відповіді, переважають у сироватці крові, вільно проникають у тканини і є єдиним класом імуноглобулінів, що проходить через плацентарний бар'єр у кров плоду, забезпечуючи захист новонародженого до дозрівання його особистої імунної системи. Транспорт через плаценту відбувається за участю неонатального Fc-рецептора (FcRn) для IgG. При передачі IgG від матері до плоду FcRn захищає IgG від катаболізму після його інтерналізації, що забезпечує транспорт його через епітеліальний і ендотеліальний бар'єри. IgG1 і IgG3 активують комплемент, фагоцити і клітини-кілери. IgG2 і IgG4 беруть участь у прямій нейтралізації патогенів.

IgA. IgA1 циркулює в крові і сприяє нейтралізації патогенів, що потрапили в кровотік. Однак він чутливий до дії бактеріальних протеаз, тому відіграє незначну роль у нейтралізації збудників. IgA2 локалізується в секретах слизових оболонок і бере участь у нейтралізації патогенів, що проникають в організм через слизові оболонки. SIgA містяться в секретах організму: слині, сльозах, секретах травної системи і т. д. IgA утворюються плазматичними клітинами, розташованими в підслизовому шарі. Проходячи через клітини покривного епітелію, мономерні з'єднуються в димери і набувають секреторного компоненту. За хімічною природою це глікопротеїн. Він захищає молекулу антитіла від дії протеаз і шлункового соку. SIgA беруть участь у формуванні місцевого імунітету слизових оболонок.

IgA бере участь у формуванні першої лінії захисту. Він не активує комплемент, не володіє бактерицидною активністю, але відіграє важливу роль в нейтралізації бактеріальних токсинів. IgA міститься в молозиві і забезпечує імунний захист новонароджених на рівні слизових оболонок.

IgD – трансмембранний рецептор В-лімфоцитів. Він активує базофіли, зв'язує мікроорганізми, що викликають захворювання дихальних шляхів.

IgE зв'язується з базофілами, тучними клітинами через FcεR1 і викликають сенсibiliзацію клітин слизових оболонок, що призводить до розвитку алергічних реакцій.

IgG плоду і новонароджених надходить до них від матері і зникає із сироватки крові дитини до 6–8 міс. У цей час імунна система дитини починає синтезувати IgM і IgA. У віці 1 року рівень власних IgM в крові дитини практично досягає рівня дорослої людини, IgG – 75 % рівня дорослого, IgA – 25 %.

Уроджений неспецифічний (природний) імунітет – це, перш за все, механічні бар'єри і фізіологічні чинники, які перешкоджають проникненню інфекційних агентів в організм.

До головних природних бар'єрів в організмі людини належать:

1. Шкіра і слизові оболонки (включаючи продуковані ними екзосекрети).

2. Гістогематичні (гематоенцефалічний, плацентарний) та гісто-лімфатичні бар'єри, включаючи дренажну функцію лімфатичних вузлів. Стримувальна роль – перешкодження гематогенному проникненню збудника у тканини у випадках бактеріємії при сепсисі; захист від агресії імунної системи "забар'єрних" органів – головного мозку, щитовидної залози, яєчка, ока, комплексу "плацента–плід".

3. Целюлярний бар'єр, який забезпечується оболонками клітин.

4. Ядерний бар'єр, який захищає генетичну інформацію клітин.

5. Фільтрувальна здатність печінки, селезінки і лімфатичних вузлів.

Хімічні фактори стримування розмноження патогенної флори:

1. Низька рН шлункового соку.

2. Органічні і жирні кислоти, які містяться у секреті потових і сальних залоз, згубно діють на більшість патогенних бактерій і грибків. Секрет залоз ще й протидіє прикріпленню мікроорганізмів до клітин епітелію та зумовлює їх механічне змивання.

3. Деполімерази нуклеїнових кислот (ДНК-ази, РНК-ази), здатні захистити генетичну інформацію шляхом руйнування чужих, у першу чергу вірусних нуклеїнових кислот.

До неспецифічних чинників резистентності можна віднести такі фізіологічні функції, як чихання, блювання, пронос, які також сприяють елімінації патогенних агентів з організму. Сюди ж слід віднести такі фізіологічні чинники, як температура тіла, концентрація кисню, гормональний баланс. Наприклад, збільшення продукції кортикостероїдів пригнічує запальні процеси і знижує резистентність організму до інфекції. Відомо, наприклад, що при аутоімунних захворюваннях або кризі відторгнення пересаджених органів під впливом лікування великими дозами кортикостероїдів у пацієнтів розвивається підвищена чутливість до інфекційних агентів.

Наступним компонентом (ланкою) природженого імунітету є клітинний, який включає мононуклеарні фагоцити (моноцити, тканинні макрофаги), гранулоцити – нейтрофіли, еозинофіли, базофіли (периферичної крові і тканинні, або тучні клітини), а також кілерні клітини – природні (NK-клітини), просто кілерні (К-) і лімфокинактивовані кілерні клітини (ЛАК-клітини). Моноцити периферичної крові і тканинні макрофаги походять з поліпотентної стовбурової клітини. Потрапивши у кров'яне русло, моноцити протягом 2–3 діб розселяються в тканини, де вони перетворюються на тканинні макрофаги. Основною функцією тканинних макрофагів і одночасно надзвичайно важливим механізмом уродженого імунітету є фагоцитоз.

Фагоцитоз – процес поглинання чужорідного матеріалу, пошкоджених клітин, їх руйнування і виведення з організму. Найбільш інформативними показниками фагоцитозу в імунограмі є фагоцитарне число (Фч) та відсоток фагоцитозу (Фп).

Процес завершеного фагоцитозу включає декілька етапів: 1) активація клітини, що фагоцитуює; 2) хемотаксис, тобто її просування у напрямку до об'єкту, який викликав її активацію; 3) прикріплення до даного об'єкту (адгезія); 4) власне заковтування цього об'єкту; 5) переварювання, або процесинг, поглиненого об'єкту.

При незавершеному фагоцитозі не відбувається переварювання мікроорганізмів усередині фагоциту. При цьому фагоцитовані мікроорганізми виживають і можуть тривалий час залишатися у вторинних лізосомах [11].

На фізіологічному рівні система імунітету працює безперервно, формуючи нові клітини, імуноглобуліни і цитокіни. Її "фонове" фізіологічне функціонування підтримується стимуляцією постійно персистуючими на шкірі і слизових оболонках мікроорганізмами (вірусами, бактеріями, грибами).

Протиінфекційний набутий (адаптивний) імунітет виникає протягом життя в результаті стимуляції клітин системи імунітету антигенами мікроорганізмів або отримання готових імунних чинників. Тому він буває природним і штучним, кожен з яких може бути активним і пасивним.

Природний активний імунітет з'являється в результаті контакту із збудником (після перенесеного захворювання або після прихованого контакту без прояву симптомів хвороби).

Природний пасивний імунітет виникає в результаті передачі від матері до плоду через плаценту (трансплацентарний) або з молоком готових захисних чинників – лімфоцитів, антитіл, цитокінів і т. п.

Штучний активний імунітет індукується після введення в організм вакцин, що містять мікроорганізми або їх субстанції – антигени.

Штучний пасивний імунітет створюється після введення в організм готових антитіл або імунних клітин. Такі антитіла містяться в сироватці крові імунізованих донорів або тварин.

Відмінності набутого імунітету:

– специфічний до певного патогену (бактерії, вірусу);
– специфічність, яка залежить від наявності імунних Т- і В-клітин пам'яті;

- посилюється при повторних контактах з патогеном;
- може супроводжуватися гіперчутливістю (алергією) до патогену;
- виникає після контакту системи імунітету з патогеном, супроводжуючись (чи ні) клінічними симптомами захворювання;
- може індукуватися відповідними вакцинами.

Специфічна імунна відповідь підсилює механізми неспецифічного захисту, робить їх більш цілеспрямованими [10].

РОЛЬ ЗАПАЛЕННЯ В РОЗВИТКУ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Найважливіший компонент захисту організму від патогенів – запалення. У запальній реакції бере участь безліч різних розпізнавальних молекул і рецепторів, що діють як у вільній формі, так і на поверхні клітин. Ці рецептори можуть розрізняти молекулярні структури мікроорганізмів-збудників і власних клітин. У процесі розвитку запалення реалізуються всі варіанти захисту, і можна спостерігати їх взаємодію.

Особливості розвитку запалення і подальша здатність тканин до регенерації залежать від трьох основних чинників:

- типу тканини;
- виду інфекції (збудника);
- імунного статусу індивіда.

Однак існують принципи відмінності в поведінці лейкоцитів при розвитку гострого і хронічного запальних процесів.

При гострому запаленні підвищується проникність капілярів і венул, внаслідок чого посилюється ексудація високомолекулярних білків плазми і підвищується міграція лейкоцитів у тканини. У вогнищі запалення домінують нейтрофіли і Т-хелпери. Сукупність захисних реакцій і імунна відповідь призводять до повного усунення (елімінації) патогена з подальшою ліквідацією ураження, видаленням лейкоцитів з тканин і повним відновленням функції тканин.

При хронічному запаленні не відбувається повної елімінації патогена, проте макроорганізм прагне попередити поширення інфекції і зменшити ураження. В осередку хронічного запалення поступово накопичуються макрофаги, цитотоксичні Т-лімфоцити і в деяких випадках навіть В-лімфоцити. Тривалий антигенний стимул і цитотоксичні ефекти визначають тривалий перебіг запального процесу та дефекти регенерації тканин.

ЗМІНИ В ІМУННІЙ СИСТЕМІ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬ СТАРІННЯ ЛЮДИНИ

Зміни в імунній системі, що супроводжують старіння людини (Бутенко Г. М., 2003):

- Відбуваються атрофічні процеси в тимусі, і він поступово заміщується сполучною й жировою тканиною.
- З'являються речовини, які гальмують проліферацію лімфоцитів.
- Знижується рівень цитокіну ІЛ-7, що стимулює розмноження й диференціацію тимоцитів.
- Порушується контроль за підтримкою антигенної сталості організму.
- Знижується здатність до імунної відповіді на чужорідні агенти.
- Підвищується частота й збільшується виразність аутоімунних реакцій, підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів.
- Збільшується ймовірність виникнення лімфопроліферативних захворювань.
- Зменшується розмаїтість вироблюваних антитіл і Т-клітинних рецепторів, звужується їхній спектр.
- Знижується рівень відповіді і його тривалість.
- Зменшується в крові кількість CD4⁺ Т-клітин і CD19⁺ В-клітин, збільшується число CD8⁺ Т-клітин при зниженій реакції на мітогени й підвищенні рівня циркулюючих імуноглобулінів.
- Підвищується рівень ІЛ-6, ФНП-α, неоптерину й розчинного ФНП II типу.
- Зменшується співвідношення CD4/CD8 з підвищенням експресії HLA-DR.
- Відзначається підвищена схильність до інфекційних захворювань, при цьому відсутня лихоманка.

Вікові зміни імунітету відіграють роль у патогенезі атеросклеротичного ушкодження судин (імунна система й хронічне запалення ініціюють дисфункцію ендотеліальних клітин, а зміни ліпідного складу судинної стінки є вторинним чинником) [5].

ОСНОВНІ МЕТОДИ ОЦІНКИ ІМУННОГО СТАТУСУ

Метод імуноферментного визначення антитіл.

При захворюваннях пародонта накопичено певний досвід застосування твердофазного ІФА-визначення антитіл сироватки крові і ясенної рідини до антигенів анаеробних збудників пародонтиту і одонтогенних інфекцій.

У зв'язку з розробкою надійних діагностичних систем для визначення антитіл до вірусів герпесу, хламідій і грибів введені діагнос-

тичні алгоритми застосування ІФА при захворюваннях пародонту, включаючи *Candida*- і вірусасоційовані пародонтити.

За допомогою ІФА показано, що у 90 % обстежених хворих, які страждають на пародонтит, в сироватці крові виявляють IgG-антитіла до вірусу простого герпесу, в 70–90 % випадків – IgG-антитіла до цитомегаловірусу, у 58 % хворих – антитіла до *S. albicans* і у 17 % – антитіла класу G до *S. trachomatis*. Отримані результати вказують на наявність латентної поліінфекції і на можливу реактивацію інфекційних агентів у імунокомпроментованих пацієнтів, з чим може бути пов'язане прогресування пародонтиту.

Для того щоб виявити ці інфекційні агенти безпосередньо в пародонтальній кишені, проводять пряму детекцію ДНК перерахованих вище агентів за допомогою ПЦР. Виявлення антитіл в периферичній крові в більш високих кількостях, ніж за допомогою ПЦР, може свідчити про латентну інфекцію, перенесене раніше захворювання, але не вказує на локалізацію інфікуючого агента. Саме тому для прямого якісного або кількісного виявлення ДНК збудника в пародонтальному матеріалі, підвищення якості та скорочення термінів діагностики, контролю за ефективністю терапії можна рекомендувати ПЦР.

Визначення в крові Т- і В-лімфоцитів. Для кількісного визначення в крові Т- і В-лімфоцитів у 70-і роки ХХ ст. була запропонована реакція розеткоутворення з еритроцитами барана, оскільки у всіх Т-лімфоцитів є специфічний рецептор для еритроцитів барана. Розетка – це комплекс, що складається з однієї центральної клітини – Т-лімфоцита і пов'язаних з нею еритроцитів, які оточують її у вигляді пелюстків ромашки. На поверхні В-лімфоцитів немає рецепторів до еритроцитів барана, але є рецептори до С5а, що використовувалося для визначення кількості даних клітин за допомогою еритроцитів, навантажених комплексом.

У даний час популяції і субпопуляції лімфоцитів визначають за допомогою специфічних моноклональних антитіл до різних поверхневих маркерів за допомогою проточної цитофлуориметрії або за допомогою імунолюмінесцентної мікроскопії.

Для оцінки функціональної активності лімфоцитів запропонована реакція трансформації лімфоцитів у бласти – реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ). Бласти – великі клітини, в яких відбувається інтенсивний синтез ДНК. При культивуванні *in vitro* Т-лімфоцити перетворюються на бласти під впливом фітогемаглютиніна – мітогена з бобових рослин. В-лімфоцити перетворюються на бласти під впливом ЛПС-бактерій. При додаванні бактеріальних чи інших антигенів у культуру лімфоцитів *in vitro* вони відповідають формуванням клонів бластів з відповідним видом рецепторів, що може використовуватися

для оцінки індивідуальної чутливості організму людини до даного антигену або алергену при діагностиці алергії.

Комплекс реакцій проводять для визначення в крові хворого відповідно носіння Т- і В-лімфоцитів, їх субпопуляцій, рецепторів і маркерів, що характеризують макрофагально-гранулоцитарну систему і активність запалення і алергії.

Дослідження включають такі основні етапи:

- Виділення клітин – з крові пацієнта виділяють фракції лімфоцитів, макрофагів і гранулоцитів, ретельно відмивають від білків рідкої частини крові, підраховують їх кількість в 1 мл.

- Постановка реакції з моноклональними антитілами – отриману суспензію інкубують з моноклональними антитілами, специфічними за кластером диференціювання клітин (від англ. Cluster of Differentiation – CD). Як правило, використовують антитіла, мічені флуорохромами, що дозволяє оцінювати результати виявлення клітинних рецепторів різної специфічності із застосуванням спеціальної апаратури.

- Реєстрація результатів із застосуванням проточного цитофлуориметра (цитометра) – дозволяє реєструвати флуоресценцію моноклональними антитілами на клітинних рецепторах і визначати рівень експресії (виразності щільності) рецепторів на поверхні клітин:

- загальна кількість Т-лімфоцитів (маркер CD3+) – 60–70 % у нормі (> 0,6 тис. клітин/мл);

- кількість Т-хелперів (маркер CD4) – 30–40 % у нормі (> 0,3 тис. клітин/мкл);

- кількість Т-цитотоксичних клітин (маркер CD8+) – 15–20 % в нормі (0,15–0,2 тис. клітин /мл);

- кількість В-лімфоцитів (маркери CD19, CD23) – 20–35 % у нормі (0,2–0,4 тис. клітин/мкл):

- кількість клітин, які несуть маркери CD11b, CD16 (рецептор для Fc-фрагментів IgG), CD25 (для IL-2), CD71 (для трансферину) та інші маркери запалення і готовності клітин до апоптозу (CD95).

Оцінку результатів трактують так:

- зниження показників по лімфоцитам більш ніж на 20–30 % розцінюють як імунодефіцит Т- або В-системи відповідно, але збільшення показників більш ніж на 15–20 % розцінюють як лімфопроліферативний синдром, що може спостерігатися при лейкозі, деяких формах алергії і запалення;

- можливі ситуації пригнічення реактивності, які пов'язані з хаотичною активацією Т-супресорних клітин;

- збільшення експресії маркерів запалення свідчить про наявність в організмі вогнищ інфекції, а зниження – про недостатність точності макрофагально-гранулоцитарної системи.

Сучасні методи оцінки імунного статусу дозволяють визначити імунологічний варіант розвитку захворювання (нормо-, гіпо- або гіперактивністю) і ступінь компенсації імунологічних порушень, а також визначити показання до застосування імуномодулятора Т-, В-системи імунітету або макрофагально-гранулоцитарної системи в залежності від характеру виявлених порушень.

Оцінка респіраторного метаболізму і фагоцитарної активності лейкоцитів методом хемілюмінесценції

Дослідження люміналозалежної хемілюмінесценції фагоцитуючих клітин проводять на спеціальному приладі – хемілюмінометрі. Прилад реєструє пік спонтанної і індукованої фагоцитозом респіраторної активності фагоцитуючих клітин (нейтрофілів або макрофагів). Як стандартизований об'єкт для фагоцитозу до суспензії клітин додають гранули опсонізованого зимозана (СЗЬ-опосередкований фагоцитоз) і реєструють криву хемілюмінесценції, яка відображає активність респіраторного метаболізму клітин в процесі фагоцитозу.

Спочатку вимірюють фонову активність, а після зниження інтенсивності світіння до вихідного рівня додають зимозан і знову вимірюють хемілюмінесценцію. Обчислюють індекс стимуляції лейкоцитів як відношення піку індукованої до піку спонтанної стимуляції лімфоцитів.

Метод хемілюмінесценції має широке застосування в експериментальних дослідженнях. Він дозволяє не тільки виявляти дефекти функціонування макрофагально-гранулоцитарною системи, але і проводити оцінку впливу на клітини різних препаратів, зокрема, імуномодуляторів, протизапальних і антибактеріальних засобів.

Визначення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові людини

Для визначення вмісту імуноглобулінів використовують реакцію преципітації в гелі за Манчіні або метод турбодиметричного аналізу. Досліджувані і контрольні зразки біологічних рідин, що містять імуноглобуліни, змішують з буфером і антисироваткою до відповідного класу імуноглобулінів – IgA, IgM, IgG, IgE. У результаті імунологічної реакції утворюються імунні комплекси, вміст яких залежить від концентрації імуноглобуліну в аналізованих зразках. При обліку результатів у гелі визначають діаметри зон випадання преципітатів. Турбодиметричний метод обліку результатів заснований на тому, що вміст імуноглобулінів прямо пропорційний оптичній щільності досліджуваних зразків (при довжині хвилі 340 нм).

Цитологічний метод вивчення змивів з пародонтальних кишень і абсцесів

Цитологічний метод використовують для дослідження вмісту пародонтальних кишень та інших осередків ураження пародонта. Па-

родонтальні кишені попередньо промивають фізіологічним розчином натрію хлориду, стерильною кореневою голкою з турундою проводять забір матеріалу і наносять його на предметне скло. Препарат фіксують сумішшю Нікіфорова і фарбують за Грамом і Романовським–Гімзою. Склад ексудату вивчають за допомогою мікроскопа. Така оцінка дозволяє отримати уявлення про захисні реакції тканин пародонта (наявності або відсутності фагоцитозу, незавершеного фагоцитозу), визначити якісний стан і кількість нейтрофілів, стадію їх дистрофії, стан інших клітинних елементів: лімфоцитів, полібластів, епітеліальних і плазматичних клітин.

Міграція лейкоцитів у порожнину рота

Міграція лейкоцитів у порожнину рота (метод Ясиновського) дозволяє судити про захисні реакції тканин пародонта, ступінь фагоцитозу, характер запальної реакції.

Для полоскання ротової порожнини використовують 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Тривалість полоскання – 30 с, проміжки між полосканнями – 5 хв. Перші 3 порції відкидають, три наступні збирають у пробірки для дослідження, пробірки закривають і збовтують вміст. Піпеткою відміряють 1 мл змиву, переносять в іншу пробірку, роблять розведення (в 9 разів). Ретельно збовтують, підфарбовують 1 % водним розчином трипанового синього і 1 % водним розчином конго червоного (по 1 краплі), піпеткою заповнюють камеру Горяєва. Через 5–10 хв після осідання лейкоцитів, проводять підрахунок в 10 полях зору кількості живих, мертвих лейкоцитів і клітин плоского епітелію. Потім проводять розрахунки:

- середня кількість лейкоцитів в 1 полі зору (живих і мертвих окремо) і клітин плоского епітелію;
- середня кількість лейкоцитів в 1 полі зору (живих і мертвих окремо) і клітин плоского епітелію множать на 400 і на розведення і ділять на 45; результат показує кількість емігрувавших лейкоцитів в 1 мл змивної рідини за Ясиновським.

Для судження про якісний склад клітинних елементів змиву готують мазки з осаду, фіксують в етиловому спирті і фарбують за Романовським–Гімзою. В мазках проводять диференційований підрахунок відносної кількості незмінених нейтрофілів і тих, що знаходяться в стадії дистрофії. Враховують кількість фагоцитів і лімфоцитів. Проводять диференціацію епітеліальних клітин за ступенем зрілості. Визначають кількість ороговілих, проміжних і парабазальних епітеліальних клітин. Ступінь ороговіння встановлюють за клітинною морфологією на додаток до реакцій фарбування. Всього підраховують 100 клітин і виводять відсоток. У нормі 80 % емігрувавших в порожнину рота

життєздатних лейкоцитів зберігають рухливість і функцію фагоцитозу протягом 2,5 год.

За інтенсивністю міграції лейкоцитів і десквамації можна судити про реактивність слизової оболонки ротової порожнини, ступінь тяжкості патологічного процесу в тканинах пародонта.

Ферментний аналіз

Глюкозу і L-лактат визначають ферментним методом за допомогою комерційно доступного набору реактивів ("UV method", "Boehringer Mannheim", Німеччина). Споживання глюкози розраховують як різницю між вмістом глюкози в середовищі до обсіменіння (27 моль) і через 24 год бактеріального росту.

Скануюча електронна мікроскопія

Для скануючої електронної мікроскопії полімерні смужки, що містять абсорбовані *S. oralis*, *S. mutans* *A. naeslundii* A65, витягають з тестових пробірок через 24 год і двічі промивають. Для того, щоб зробити бактерії видимими, зразки фіксують протягом 1–2 год в 3 % розчині формальдегіду при кімнатній температурі і зневоднюють послідовним проведенням через етиловий спирт від 50 до 96° концентрації. Полімерні шматочки, які піддавалися бактеріальній колонізації протягом 35 днів, виймають з тестових пробірок і ретельно очищують в ультразвуковій ванні для видалення товстого шару бактерій до тих пір, поки промивна рідина не стає чистою.

Всі зразки, включаючи контрольні шматочки, які не піддаються дії бактерій, висушують тільки повітрям. Проведення подальшої електронної мікроскопії не вимагає фіксації, послідовного проведення через спирти підвищення концентрації і особливого висушування. Після іонного наплення в холодному розпилювачі дослідні і контрольні зразки розглядають під скануючим електронним мікроскопом "Zeiss DSM 962" ("Oberkochen", Німеччина) при зростаючій напрузі 10 кВ.

Таким чином, зазвичай культивування бактерій ротової порожнини починають з того, що зібраний матеріал негайно поміщають в транспортне середовище, яке направляють для дослідження в лабораторію. Оскільки бактерії часто злипаються і утворюють конгломерати, матеріал в лабораторії ретельно струшують або піддають щадячій обробці ультразвуком, а потім висівають на живильні середовища в чашках Петрі. Оскільки проби з ротової порожнини містять величезну кількість мікроорганізмів, для отримання зростання окремих колоній зазвичай виконують серійні розведення матеріалу або використовують методику секторального розсівання.

Для забезпечення оптимальної температури росту (37 °C для резидентної мікрофлори ротової порожнини вірулентних видів) посіви

інкубують в термостатах та анаеростатах. Колонії, які виростили на середовищах, знімають для субкультивування, отримання чистих культур і остаточної ідентифікації.

Методи ідентифікації та класифікації бактерій можна розділити на 2 категорії: культуральні і молекулярно-біологічні, які не потребують вирощування мікроорганізмів. За останні 20 років молекулярні методи набули істотного значення і стали стандартними при дослідженні бактерій ротової порожнини. З їх допомогою виявлено сотні нових бактерій, які поки залишаються некультивованими. Багато з них важливі для стану ротової порожнини. Розробка методів їх культивування дозволить прояснити багато питань у мікробіології ротової порожнини. Для цього можуть знадобитися нові методичні підходи та поживні середовища.

У даний час немає єдиної методики для оцінки повного складу мікроорганізмів у пробі, тому цілісне уявлення про нього може дати лише використання ряду методів. У кожного з них є свої переваги, недоліки і похибки.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОГРАМИ

Лімфоцити – це єдині клітини організму, здатні специфічно розпізнавати і розрізняти різні антигени і відповідати активацією на контакт з певним антигеном, імунокомпетентні клітини, що визначають специфічність імунної відповіді на чужорідне. У крові дорослої людини становлять 19–38 % загальної кількості лейкоцитів. В залежності від розмірів на рівні світлової мікроскопії розрізняють три види лімфоцитів: *малі* – діаметр 4–7 мкм, за кількістю становлять 2/3 усіх лімфоцитів крові; *середні* – діаметр 7–10 мкм, становлять 1/3 усіх лімфоцитів; *великі* – діаметр понад 10 мкм, у крові дорослих не спостерігаються, їх можна знайти лише у лімфі грудної протоки.

Відома велика кількість субпопуляцій лімфоцитів, але візуально в мазку визначається кількістю сумарних лімфоцитів. Зниження або підвищення рівня лімфоцитів може мати місце при найрізноманітніших захворюваннях. Це може бути відображенням різних фаз запального процесу, а може бути пов'язано відповідно з пригніченням або руйнуванням співпопуляції лейкоцитів або з патологічним посиленням лімфоїдного паростка (як при лімфопроліферативних процесах). Необхідно відзначити, що підвищення відсотка лімфоцитів при низькому вмісті лейкоцитів у крові зазвичай означає зменшення вмісту гранулоцитів (гіпогранулоцитоз). І, навпаки, підвищення відносної кількості лімфоцитів на тлі лейкоцитозу вказує на активацію продукції саме лімфоцитів. При вельми схожій морфології малі лімфоцити діляться на дві популяції, що мають різні функції і продукують різні білки.

Т-лімфоцити – це субпопуляція лімфоцитів, яка забезпечує розвиток клітинних імунних реакцій і виконує дві важливі функції: ефекторну і регуляторну. В даний час Т-лімфоцити класифікують на чотири субпопуляції: Т-клітини-кілери, Т-клітини-хелпери, Т-клітини-супресори, Т-клітини-ефектори (алергії уповільненого типу).

Т-клітини-кілери є основними клітинами формування опосередкованого лімфоцитами імунітету. Вони, зокрема, забезпечують проти-пухлинний імунітет, розвиток реакцій трансплантаційного імунітету (багато в чому визначає частку пересаджених органів і тканин), підвищену чутливість (гіперчутливість) сповільненого типу (ГСТ).

Т-хелпери і Т-супресори – регулярні субпопуляції Т-лімфоцитів. Т-хелпери підсилюють, а Т-супресори пригнічують імунну відповідь. Необхідно відзначити, що дані субпопуляції, які виявляються лабораторними методами, насправді більш широкі і включають в першому випадку не тільки зрілі хелпери, але і клітини-попередники, що диференціюються потім у Т-хелпери і Т-супресори, у другому випадку – клітини, що володіють не тільки супресорною, але і цитотоксичною активністю.

Зниження рівня Т-лімфоцитів у крові характерно для нормально поточного запального процесу на всій його довжині, після повного завершення загострення (або гострого процесу) їх кількість нормалізується. Постійно знижена кількість Т-лімфоцитів відзначається у людей з вираженими імунодефектами. При лімфолейкозі абсолютна кількість Т-лімфоцитів різко підвищена.

Підвищення рівня Т-хелперів характерно для перших етапів нормально поточного запального процесу. Після перелому він починає поступово знижуватися, а кількість Т-супресорів – збільшуватися. Найбільш чітко це виражається у співвідношенні Тх/Тс: на початку запального процесу воно значно підвищується, аж до повного переважання Т-хелперів, на завершальних фазах – різко знижується, після закінчення – нормалізується. Різке зниження співвідношення Тх/Тс внаслідок пригнічення Т-хелперів характерно для СНІДу, особливо на тлі розвитку у хворих на це захворювання будь-якого запального процесу. При зниженому співвідношенні Тх/Тс, в основному внаслідок підвищення рівня Т-супресорів, протікає ряд вірусних захворювань (інфекційний мононуклеоз, кір і т. д.), сепсис, абсцеси легень, нирок та ін., перитоніт.

В-лімфоцити – В- (або бурсазалежні) лімфоцити у людини утворюються в червоному кістковому мозку, а також у лімфоїдних вузликів травного каналу. В-лімфоцити забезпечують гуморальний імунітет шляхом продукції захисних білків – імуноглобулінів (антитіл). Тривалість життя відносно невелика (тижні, місяці) і становлять близько 20 % усіх лімфоцитів крові.

Підвищення рівня В-клітин характерно для другої половини запального процесу (хоча і не завжди), після його повного закінчення кількість В-лімфоцитів нормалізується. Підвищений відсоток В-клітин відзначається при тиреотоксикозі. При вроджених імунodefектах може спостерігатися і підвищення, і зниження кількості В-лімфоцитів (залежно від типу захворювання). Лімфолейкози характеризуються різким підвищенням абсолютного вмісту.

НК розвиваються незалежно від Т- і В-лімфоцитів і не несуть характерних для Т- і В-лімфоцитів поверхневих маркерів. Збільшення кількості нульових клітин відмічається протягом цього активного запального процесу, і лише після його повного завершення воно нормалізується. Підвищення кількості нульових клітин поза загостренням запального процесу зустрічається при деяких природжених імунodefектах, онкозахворюваннях, при променевої хворобі. Зниження рівня нульових клітин спостерігається в результаті передозування тиреоїдину, після прийому великих доз вітамінів, тривалого прийому імуномодуляторів.

Мононуклеарні фагоцити становлять 3–11 % загальної кількості лейкоцитів. Моноцити відіграють важливу роль у регуляції імунної відповіді, беручи участь у презентації антигена, це основа моноцитарно-фагоцитарної системи організму. Наявність моноцитозу вказує на стимуляцію моноцитарного паростка кровотворення. Помірний відносний моноцитоз характерний для другої фази нормально поточного гострого запального процесу. Моноцитоз, що тривало підтримується, відзначається при багатьох хронічних захворюваннях. Високий моноцитоз характерний для мононуклеозу і моноцитарного лейкозу. Моноцитопенія зазвичай є несприятливою ознакою, вона часто відзначається при важких септичних процесах і лейкозі.

Нейтрофіли – це клітини найоб'ємнішої популяції лейкоцитів. Вони активно беруть участь у запальному процесі і знищують чужорідне шляхом фагоцитозу. Підвищення вмісту нейтрофілів у крові характерно вже для перших фаз нормально поточного запального процесу. Часто воно супроводжується збільшенням відносної кількості юних форм палочкоядерних нейтрофілів, тобто зрушення вліво. Вираженість нейтрофілії і зрушення вліво корелює з тяжкістю запального процесу. При локальних процесах, які характерні для багатьох стоматологічних патологій, зазвичай відзначається збільшення відносної кількості нейтрофілів (%) без зрушення вліво при нормальному або слабо підвищеному їх вмісті в крові. Зниження нейтрофілів на тлі активного запального процесу, особливо при зниженій кількості палочкоядерних нейтрофілів і дегенеративних змінах структури клітин, вказує на інтоксикацію організму, а якщо це відбувається на тлі активного запалення, то свідчить про недостатність функціонування імунної системи.

Адгезивна та фагоцитарна активність нейтрофілів – відповідно здатність нейтрофілів до адгезії (приклеювання) частинок до своєї поверхні і до захоплення (поглинання) частинок, тобто ці показники відображають етапи фагоцитозу – найважливішу функцію ефекторних нейтрофілів. Для нормального поточного запального процесу на всіх його стадіях характерне підвищення адгезивної і фагоцитарної активності нейтрофілів. Проте підвищення кількості токсинів в організмі (інтоксикація) зазвичай порушує цю закономірність, призводячи до зниження в першу чергу фагоцитарної активності нейтрофілів, а потім (в найбільш важких випадках) і адгезивної. Постійно знижена фагоцитарна активність нейтрофілів зустрічається при деяких природжених імунodefектах.

Гранулоцити, або поліморфноядерні лейкоцити, можуть брати участь в ефекторній фазі специфічної імунної відповіді. Ці клітини складають першу лінію неспецифічного протимікробного захисту. Вони першими мобілізуються у вогнище запалення або інфекції, і від їх фагоцитарної активності залежить елімінація збудників. Їх мобілізація з кров'яного русла різко підвищується під впливом цитокінів макрофагального походження (інтерлейкін-8) або C5a-фракції активованої системи комплементу. Інші продукти макрофагів активують функції гранулоцитів (туморнекротизуючий фактор) [11].

Еозинофіли – представники гранулоцитів, що регулюють судинно-інфільтративну фазу запалення. Еозинофілія характерна для ряду інфекційних захворювань у період розгорнутої клінічної картини, для запальних захворювань з алергічним компонентом, для алергічних захворювань різної локалізації і глистових інвазій. Різке підвищення рівня еозинофілів буває при лейкозі. Еозинопенія (аж до повної відсутності цих клітин при підрахунку мазка на 200 клітин) характерна для першого етапу нормально поточного запального процесу. Поява еозинофілів у цих випадках є передвісником перелому (кризи) захворювання. Наявність еозинопенії при відсутності запалення буває при інтоксикаціях, викликаних різними хімічними сполуками.

Базофіли поряд з іншими імунокomпетентними клітинами беруть участь у формуванні вогнищ запалення, здійснюючи викид гістаміну та інших біологічно активних речовин. Їх прогностична значимість для оцінки запального процесу незначна через низький вміст у крові. Кількість базофілів підвищується при хронічному мієлолейкозі, еритремії, хронічному виразковому коліті і деяких інших захворюваннях.

Індекс навантаження (ІН) – системний показник, який має сильну негативну кореляцію, пов'язану з компонентами імунної системи, характеризує напруженість її функціонування. ІН – єдиний показник, динаміка якого відрізняється при гострих запальних процесах і загостренні хронічних захворювань. На початку нормального поточного гост-

рого запального процесу ІН різко знижується, що свідчить про підвищення напруженості функціонування імунної системи, а після повного завершення процесу знову підвищується. Однак у разі хронізації захворювання, коли замість одужання настає ремісія, нормалізації ІН відносно до інших показників не відбувається. Ремісія хронічного процесу характеризується зниженим значенням ІН. При загостренні хронічного захворювання ІН, на відміну від гострого процесу, підвищується.

ПОКАЗНИКИ ІМУНОГРАМ У ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ

Вже зараз у багатьох установах практичної охорони здоров'я при визначенні клінічного аналізу крові воліють визначати повну імунограму – лейкограму, розширену завдяки визначенню субпопуляцій лімфоцитів і фізіологічної активності лімфоцитів і нейтрофілів.

Імунограма – це комплексне дослідження, що включає різні показники кількості і фізіологічної активності популяцій і субпопуляцій імунокомпетентних клітин, тому і клінічний аналіз її повинен бути комплексним, в сукупності всіх параметрів. При такому підході мають значення не тільки сильні, чіткі зрушення показників, але і слабо виражені зміни, тенденції, що підтверджують основні зрушення. Для їх виявлення найкраще аналізувати імунограму в порівнянні з індивідуальною нормою даного пацієнта, але це зазвичай неможливо, оскільки наше населення не має "паспорта здоров'я" з імунограми. Тому необхідно мати чітке уявлення про значення показників імунограми у здорових людей – нормативах імунограми.

Знання рівнів імунограми у здорових людей має важливіше значення для її клінічного використання, оскільки саме виходячи з них встановлюється факт підвищення або зниження рівня показників у пацієнта. Використання як нормативів середньогрупових значень показників настільки поширене в наукових дослідженнях, непридатне для практики, де лікар має справу кожен раз з конкретним пацієнтом. Це пов'язано з великим розкидом, характерним для будь-яких імунологічних (як і інших лабораторних) показників у групах здорових людей, зумовлених генетичними особливостями індивідів. Великі розбіжності значень характерні для всіх показників, причому не тільки периферичної крові, але і змивів зі слизових оболонок. Саме тому поряд з середньогруповими значеннями важливо знати межі розкидів показників у здорових осіб. А для клінічної практики ще необхідно враховувати ймовірність стрічання того чи іншого значення показників у цих межах. Так, якщо у пацієнта кількість Т-лімфоцитів становить 65 %, то можна сказати, що з імовірністю 70 % це значення відповідає нормі. Якщо рівень Т-клітин – 48 %, то імовірність того, що це норма, складає лише 16 %, отже, більш імовірно, що рівень Т-лімфоцитів у даного хворого знижена.

Таблиця 1

**Показники імунограми у здорових людей різного віку
(Кравчун, 2011 р.)**

Показники	Середні значення $M \pm m$ у людей різного віку		
	18–25 років	27–55 років	60–80 років
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$6,53 \pm 0,25$	$5,60 \pm 0,21$	$4,90 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$30,8 \pm 1,07$	$29,4 \pm 1,11$	$27,1 \pm 1,00$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$2,02 \pm 0,15$	$65 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,12$
Нейтрофіли			
палочкоядерні, %	$1,8 \pm 0,02$	$1,56 \pm 0,015$	$1,6 \pm 0,02$
сегментоядерні, %	$58,2 \pm 1,13$	$60,3 \pm 1,18$	$62,6 \pm 1,15$
Моноцити, %	$6,5 \pm 0,27$	$6,2 \pm 0,24$	$5,9 \pm 0,25$
Еозинофіли, %	$2,3 \pm 0,03$	$2,2 \pm 0,03$	$2,4 \pm 0,03$
Базофіли, %	$0,4 \pm 0,003$	$0,4 \pm 0,003$	$0,4 \pm 0,003$
Т-лімфоцити:			
(Е-РОЛ), %	$63,7 \pm 1,35$	$67,3 \pm 1,21$	$71,2 \pm 1,30$
Е-РОЛ, $10^9/\text{л}$	$1,28 \pm 0,11$	$1,11 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,10$
В-лімфоцити:			
(М-РОЛ), %	$9,6 \pm 0,78$	$8,2 \pm 0,88$	$8,5 \pm 0,85$
М-РОЛ, $10^9/\text{л}$	$0,19 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$
Нульові клітини%	$26,7 \pm 0,90$	$24,5 \pm 0,92$	$20,3 \pm 0,96$
Теофілінрезистентні Т-лімфоцити, %	$49,8 \pm 1,05$	$55,6 \pm 1,17$	$54,4 \pm 1,29$
Теофілінчутливі Т-лімфоцити, %	$26,4 \pm 0,77$	$25,4 \pm 0,82$	$25,5 \pm 0,96$
Е-РОК, %	$41,7 \pm 1,35$	$45,0 \pm 1,08$	$47,4 \pm 1,06$
Нейтрофіли фагоцитуючі, %	$1,39 \pm 0,10$	$1,86 \pm 0,09$	$1,90 \pm 0,10$
IgA, г/л	$1,2 \pm 0,10$	$1,00 \pm 0,09$	$1,01 \pm 0,10$
IgM, г/л	$11,37 \pm 0,39$	$9,85 \pm 0,26$	$11,01 \pm 0,45$
IgG, г/л	$6,8 \pm 0,12$	$8,1 \pm 0,15$	$12,2 \pm 0,19$
ШОЕ, мм/год	$6,53 \pm 0,25$	$5,60 \pm 0,21$	$4,90 \pm 0,26$

ПОНЯТТЯ ПРО МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Місцевий імунітет ротової порожнини – сукупність вроджених і набутих механізмів захисту і регулювання клітинно-молекулярних взаємодій, що діють у секретах і тканинах щелепно-лицевої ділянки, а також у біоплівці ротової порожнини.

Унікальність ротової порожнини – в одночасній присутності і постійних поверхонь (коронки зубів), і змінюваних слизових оболонок. Виступаюча із слизової оболонки коронка зуба перериває її цілісність формуванням манжети зі злушеного кератинізованого епітелію, щільно прилягає до поверхні емалі. Епітелій вільних ясен переходить у з'єднувальний епітелій, який пов'язує її з поверхнею зуба з утворенням ясенної борозни. У нормі рідина ясенної борозни (тканинний трансудат) промиває цю уразливу для бактерій і їх продуктів ділянку. Якщо під

яснами формується зубна бляшка (під'ясенна або субгінгівальна), що містить патогенні мікроорганізми, то в сполучному епітелії і підлягаючих тканинах розвивається запальний процес. При цьому зростаючий струмінь рідини активно приносить до бляшки імунні компоненти – клітини і секреторні молекули.

Бар'єрна функція слизової оболонки ротової порожнини

У ротовій порожнині кератинізовані ділянки слизової оболонки обмежені яснами, твердим піднебінням і частиною спинки язика. І хоча кератинізація перешкоджає проникненню мікроорганізмів і їх продуктів, це не означає, що некератинізовані ділянки позбавлені захисту. Епітеліальні клітини експресують молекули МНС-1.

У даний час ідентифіковано більше 10 TLR, здатних розпізнавати різні PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern – патогенасоційовані молекулярні патерни характерні для поверхневих молекул патогенних мікроорганізмів). Контакт таких рецепторів з PAMP служить сигналом для епітеліоцитів до утворення цитокінів, хемокінів і протимікробних пептидів – р-дефензини. Крім того, епітеліальні клітини можуть виділяти такі бактеріцидні субстанції, як оксид азоту і ейкозаноїди.

Дефензини. Основні р-дефензини продукуються клітинами проток слинних залоз. У мікромолярних кількостях дефензини проявляють активність щодо бактерій, грибів і оболонкових вірусів. Викликають активацію і дегрануляцію тучних клітин, сприяючи викиду гістаміну і простагландину D2-хемоатрактанта для нейтрофілів, а також для незрілих дендритних клітин і Т-клітин пам'яті. Ця функція зближує дефензини з хемокінами – дозволяє активувати запальний захист.

Кальпротектин – антибактеріальний білок, що утворюється клітинами некератинізованого епітелію і здатний хелатувати іони кальцію і цинку. Його антибактеріальна і фунгіцидна активність обумовлена здатністю зв'язувати цинк, позбавляючи мікроорганізми цього важливого іона. Високі концентрації кальпротектина зустрічаються також у цитоплазмі нейтрофілів, моноцитів і макрофагів, тому такі запальні екsudати, як ясенна рідина, можуть утримувати високі концентрації кальпротектина. З ясенної борозни він може потрапляти в слину.

Муцини – глікопротеїни з різними формами гліколізування. Для ротової порожнини характерні 2 основних муцини: високомолекулярний полімер MG1 і низькомолекулярний глікопептид MG2. Зважаючи на наявність значної вуглеводної частини і ниткоподібної структури MG1 має властивості в'язкого еластичного гелю, що найкращим чином підходить для покриття слизової оболонки. Вся внутрішня поверхня ротової порожнини покрита слизовою плівкою завтовшки менше 0,1 мм, яка зволожує і змачує слизову оболонку. Така плівка – липкий,

слизький напівпроникний гель, що містить ліпіди, білки та іони. Ліпіди розташовані на поверхні по всьому слизовому покриву. Муцин, ліпіди і цукориди служать також пастками для вільних радикалів. Муцин постійно витрачається або частково перетравлюється нормальною мікрофлорою, тому його стабільно секретують підшелепна, під'язикова і малі слинні залози. Слизивий шар ефективно уловлює частки і невеликі молекули і блокує їх проникнення через слизову оболонку. Завдяки утворення безлічі тимчасових низкоафінних зв'язків з антибактеріальними субстанціями хазяїна, у тому числі антитілами (наприклад, *slgA*), він забезпечує їх більш тривалий вплив. Склад, швидкість секреції і витрачання слизу можуть швидко і суттєво змінюватися в залежності від дієти і впливу на мукозальну поверхню різних патогенних або коменсальних мікроорганізмів і токсинів.

Десквамація – важливий компонент вродженого захисту хазяїна. Епітелій шкіри і слизових оболонок постійно злущується. Показано, що швидкість злущування залежить від бактеріального навантаження епітелію. Важливість цього механізму в запобіганні бактеріальної колонізації можна зрозуміти, порівнявши в забарвлених за Грамом мазках кількість бактерій на букальному епітелії і в біоплівці на зубах (зубній бляшці) – неоновлюваної тканини ротової порожнини.

Епітеліальні рецептори для антитіл. На клітинах букального епітелію є рецептори для секреторного компонента *slgA* – глікопротеїну, ковалентно зв'язаного з цими антитілами. Відповідно, пов'язані такими антитілами мікроорганізми будуть видалятися при злущуванні епітелію.

Набута пелікула емалі. Поверхні зубів покриваються безклітинною органічною плівкою – набутою пелікулою емалі. Білки слини, рідини ясенної борозни й бактерій ротової порожнини протягом 1 хв селективно адсорбуються на чистій емалі та інших доступних поверхнях зубів (наприклад, коріння) і протезів. Пелікула формується протягом двох годин, але процес її дозрівання і стабілізації може зайняти кілька днів. До того ж компоненти пелікули згодом можуть зазнавати реорганізації. Слід зазначити, що пелікула, мабуть, не просто адсорбується на емалі, а пенетрує її. На поверхнях емалі, що здатні до самоочищення, пелікула має товщину 30–100 нм. Її основні компоненти – багаті на пролін білки цистатину, лізоцим, *slgA*, муцин MG1, лактоферин, статерин і амілаза слини; IgG, IgM і компоненти C3-комплементу з ясенної рідини, а також фермент стрептококів глюкозилтрансфераза.

Основні функції пелікули – захист емалевих поверхонь від тертя зубів об зуби або слизову оболонку і протидія демінералізації під впливом бактеріальних кислот і кислих харчових продуктів. Захисту сприяє наявність у пелікулі молекул, що сприяють змазуванню поверхонь зубів (наприклад, муцина MG 1) і їх ремінералізації (пролінутримуючі

білки, статерин, цистатин). З іншого боку, набута пелікула служить субстратом для ініціальної адгезії перших бактерій, які формують зубну бляшку. Бактерії починають прикріплятися до пелікули вже через кілька годин після її утворення, незважаючи на дію кількох вроджених антибактеріальних чинників, а також sIgA-, IgG- і, можливо, IgM-антитіл.

Насправді ці імунні молекули, мабуть, можуть служити лігандами для прикріплення бактерій. Однак слід враховувати, що пелікула сприяє селективному прикріпленню нешкідливих бактерій і пригнічує адгезію мікроорганізмів, потенційно небезпечних для емалі.

Однак деякі з них, наприклад *Streptococcus mutans*, що утворюють позаклітинні глікозилтрансферази з високою афінністю до поверхні емалі, впроваджуються в пелікулу. Зазначені ферменти забезпечують *in situ* синтез із сахарози адгезивних полімерів глікана, які за участю гліканзв'язуючих білків забезпечують прикріплення *S. mutans*. Зазвичай у цієї бактерії невисока афінність до пелікули, і вона не може ефективно конкурувати з первинними стрептококами за місця зв'язування на поверхні зуба. У зв'язку з цим "сахарозний" механізм адгезії *S. mutans* до зуба можна розглядати як наслідок порушення екологічних процесів, що призводить до розвитку захворювання.

Взаємодія з мікрофлорою ротової порожнини. У нормі ендогенна мікрофлора – важливий багатофункціональний компонент системи природного антиінфекційного захисту слизових оболонок організму. Коменсали конкурують з екзогенними бактеріями за поживні речовини і рецептори. Вони також виробляють антибактеріальні речовини, наприклад бактеріюцини. Крім того, деякі компоненти ендогенних мікроорганізмів, наприклад ЛПС, є імуностимуляторами – сприяють виробленню нормальних антитіл і підтримці експресії молекул МНС-Н макрофагами та іншими допоміжними клітинами. Значення нормальної мікрофлори можна оцінити, вивчивши стан хворих після лікування пероральними антибіотиками широкого спектра дії. В результаті пригнічення нормофлори в них відбувається колонізація слизових оболонок стійкими бактеріями та грибами (частіше *Candida albicans*), які раніше витіснялися переважно представниками коменсальної мікрофлори.

Секреція слини і захисні фактори ротової рідини. Парні великі слинні залози (нарколовушна, підщелепна, під'язикова), поряд з безліччю дрібних залоз по всій слизовій оболонці ротової порожнини, за добу утворюють від 0,5 до 1,5 л слини. При цьому частка підщелепної залози в середньому становить 65 %, навколо вушної – 23 %, під'язикової – 4 %, малих залоз – 8 %, хоча пропорції можуть змінюватися в залежності від умов стимулювання. Для цілісності твердих і м'яких тканин ротової порожнини важлива адекватність слиновиділення. Негативний вплив зниженого слиновиділення можна спостерігати в осіб після радіоактивного опромінення ділянки голови і шиї, що

порушує функції слинних залоз, або у хворих після прийому лікарських засобів, що зменшують швидкість слиновиділення. Слина – гіпотонічний водний розчин, за осмотичним тиском близька до плазми. Її середнє значення рН – 6,7 (± 1). Поряд з неорганічними в ній містяться органічні речовини. Основні неорганічні речовини слини – електроліти (бікарбонат, хлорид, калій, натрій). Загальна концентрація білка невелика – 2–3 г/л. У слині міститься: травний фермент амілаза, глікопротеїни – лубриканти слизової оболонки, кислі пролін- і тирозинвімісні (статерин) білки – стабілізатори іонів кальцію і фосфату, а також безліч специфічних і неспецифічних захисних факторів організму хазяїна.

Муцини. Зважаючи на низьку в'язкість у слині функціонує переважно MG2, головне призначення якого полягає в агрегації мікроорганізмів і їх видаленні з ротової порожнини. Цьому сприяють лектино-подібні взаємодії між вуглеводними залишками молекули MG2 і білкових рецепторів на поверхні бактерій. Наприклад, слина підпорядкованих щелепної і під'язикової залоз склеює клітини деяких стрептококів ротової порожнини за рахунок сіалової кислоти в бічних ланцюгах муцинового глікана. В агрегації бактерій різних родів і видів, мабуть, беруть участь різні вуглеводи. Склеювання слиною бактерій ротової порожнини – вискоефективний спосіб її очищення; разом з тим, якщо муцини покривають слизову оболонку, такі взаємодії можуть сприяти прикріпленню і утриманню бактерій на тканинах.

Аглютинін. Близький до муцину MG2-аглютинін слини – вискоглікозильований білок, здатний аглютинувати широке коло бактерій ротової порожнини. Обидві ці сполуки дуже липкі і мають тенденцію до утворення комплексів з іншими білками слини, наприклад з sIgA і лактоферином. Слинний аглютинін ідентичний глікопротеїну gp 340 з суперсімейства багатих на цистеїн рецепторів-"сміттярів".

Білок ебнеровських залоз. Цей інгібітор цистеїнових протеаз потрапляє в слину з ебнеровських залоз, розташованих біля підніжжя жолобо- і листоподібних сосочків спинки язика. Будучи багатофункціональним, він може усувати продукти переокислення, володіє нуклеазною і, відповідно, потенційною противірусною активністю.

Гістатини. Це невеликі (7–38 амінокислотних залишків), багатофункціональні, багаті на гистидин нейтральні або основні пептиди. Серед їх функцій – регуляція росту кристалів фосфату кальцію, нейтралізація токсичних молекул, хелатування, пригнічення цитокінів і протеазної активності. Вони проявляють також виражену бактерицидну і фунгіцидну активність, можуть пригнічувати склеювання різнорідних бактеріальних клітин і опосередковану бактеріями гемаглютинацію. У слині виявлено не менше 12 різних гістатинових поліпептидів. Гістатин 1 (довжиною 38 амінокислотних залишків) і гістатин 3 (32 залишки) –

продукти двох різних генів, а решта представників цього сімейства білків є їх похідними (в результаті усічення і/або протеолізу). Гістатин 5 – 24 N-кінцеві кислоти гістатину 3. На зазначені три гістатину (1, 3 і 5), потрапляючи в слину переважно з секретом привушної залози, припадає близько 80 % всіх гістатинових білків слини. Припускають, що антибактеріальний ефект гістатинів обумовлений підвищенням проникності мембрани в результаті утворення іонних каналів, що характерно для катіонних білків. Протигрибкову активність ністатину 5 пояснюють його здатністю зв'язуватися з мембранними білками дріжджів і вивільняти клітинну АТФ, яка активує грибові АТФ-рецептори. Не виключені й інші механізми мікробіцидної дії.

Цистатини. Це суперсімейство білків – інгібіторів цистеїнових протеїназ. Оскільки багатоінвазивні мікроорганізми застосовують у ході інфікування ці ферменти, цистатини можна вважати важливими факторами захисту макроорганізму. До того ж вони, певно, беруть участь в регуляції запалення, пригнічуючи протеолітичну активність клітин хазяїна і сприяючи активації цитокінів, що підтримує цілісність епітеліального бар'єру. За структурою і функціями можна виділити 3 сімейства цистатинів: представників 1-го виявляють всередині клітин; цистатини 2-го сімейства (S, SA, SN, C і D) секретуються в слині; 3-є сімейство цистатинів представлено високомолекулярними кініногенами. Серед останніх лише цистатин 3 виявлений у всіх секретах організму, інші, мабуть, зустрічаються тільки в слині. Цистатини слини складаються не менше ніж з 9 ізоформ, поставляючих кислі, нейтральні та лужні молекули. Порівняно з гістатинами, цистатини більші (-14 КДА) і секретуються, головним чином, підщелепною і під'язичковою слинними залозами.

Інгібітор секретії протеази лейкоцитів (ісплей). Цей невеликий (12 кДа) катіонний кислототолерантний неглікозильований білок, що виробляється серозними ацинарними і епітеліальними клітинами, – звичайний компонент слини та інших секретів. Його передбачувана функція включає захист мукозального епітелію від дії еластази і катепсину В, що викидаються нейтрофілами при дегрануляції. Він проявляє також бактерицидні, фунгіцидні властивості й протівірусну активність відносно до ВІЛ типу 1 (пригнічуючи у відповідних концентраціях інфекційність ВІЛ-1). Ісплей складається з двох високогомологічних доменів, причому С-кінцевий домен має сайт пригнічення протеази, N-кінцевий відповідає в цілому за антибактеріальну активність, а для реалізації протівірусної активності потрібна вся молекула. Протівірусна активність, мабуть, проявляється на рівні клітини-мішені: ісплей не впливає на зв'язування ВІЛ-1 з нею, але, ймовірно, перешкоджає надходженню вірусу в клітину і/або його "роздягання". Механізм антибактеріальної дії ісплею залишається нерозшифрованим.

Тромбоспондин 1 (TSP 1) – високомолекулярний тривимірний глікопротеїн матриксу, який секретується підщелепною і під'язичною слинними залозами. Показано, що він у відповідних концентраціях *in vitro* пригнічує інфікування вірусом ВІЛ-1, мононуклеар периферичної крові трансформованих промоноцитів і Т-клітин. Передбачуваний механізм – зв'язування сайтів С2 і С3 вірусного глікопротеїну gp120, необхідного для взаємодії з CD4 клітинами.

Хромогранин А. Цей білок слини (76-амінокислотний N-кінцевий пептид), який ще називається вазостатином-1, проявляє антибактеріальну і протигрибкову активність.

Лізоцим – основний білок масою 14,6 кДа, що міститься у всіх основних біологічних рідинах. У високих концентраціях він присутній у слині, слізній рідині, носовому і бронхіальному секретах. У слину лізоцим надходить із слинних залоз і ясенної борозни. У нього кілька механізмів бактерицидної дії. Функціонуючи як мурамідаза, лізоцим розриває зв'язок між N-ацетилмурамовою кислотою і N-ацетилглюкозаміном пептидоглікана бактеріальної клітинної стінки, сприяючи розвитку осмотичного шоку і загибелі клітини. Він може також викликати лізис, активуючи аутолізини клітинної стінки. Показано також, що лізоцим проявляє бактерицидну активність без лізису. Разом з тим *in vitro* до лізоциму чутливі деякі коменсальні бактерії ротової порожнини, за винятком умов, коли рН більше 10,5 або при додаванні солей, детергентів, отже, *in vivo* бактеріоліз може відбуватися тільки при коливаннях рН й іонній силі розчину, як, наприклад, у зубній бляшці. Крім бактерицидної дії і бактеріолізу, лізоцим може ефективно агрегувати мікроорганізми і пригнічувати їх адгезію до поверхні зубів і слизової оболонки. В умовах *in vitro* показаний синергізм дій наслідків лізоциму та інших неспецифічних факторів захисту (лактоферинів, пероксидазної системи слини), а також slgA.

Пероксидази. У багатьох, якщо не у всіх, секретах макроорганізму присутні пероксидази. Пероксидазна активність слини складається з активністю пероксидаз, утворених у слинних залозах, мієлопероксидази нейтрофілів і пероксидаз еозинофілів, що надходять з ясенної борозни. Пероксидази слини каталізують переокислення тіоціанату (SCN) і галоїдів (Br і I) H_2O_2 з утворенням, крім інших продуктів, гіпотіоціаніту (OSCNT). Іон SCNT – нормальний компонент проточної або цільної слини, рідини ясенної борозни або зубної бляшки, а H_2O_2 утворюється при аеробному метаболізмі глюкози у деяких коменсальних бактерій ротової порожнини. Окислюючи ферменти гліколітичного шляху, утримуючи чутливі тіолові групи, OSCNT може пригнічувати ріст і вироблення кислоти різними бактеріями ротової порожнини, включаючи стрептококи, лактобактерії та гриби. У кислому середовищі

іон SCN переходить в незаряджену форму – HOSCN, яка швидко проходить через клітинну стінку, цитомембрану і надходить у цитозоль. У клітині порушується важливий для гліколізу баланс НАДН-НАДФН за допомогою пентозного шунта або за участю НАД-залежної гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази. Можуть пошкоджуватися також білки клітинної мембрани або цитозоля. H_2O_2 дуже токсична для еукаріотів, тому її відновлення у слині пероксидазою до H_2O важливо для захисту слизової оболонки. Цей фермент зберігає активність після адсорбції на гідроксіапатиті, може функціонувати у зв'язці "емаль-бляшка". Разом з тим в його контакті з бактеріями немає необхідності, оскільки OSCNT легко дифундує. Є докази синергічної взаємодії пероксидази слини з лізоцимом, лактоферином і sIgA.

Лактоферин. Цей багатофункціональний залізовмісний білок (масою 78 кДа) синтезує епітеліоцити залоз і нейтрофіли. Його виявляють у слині і більшості секретів, що омивають слизові оболонки організму. Лактоферин існує в трьох формах: залозистого лактоферину (зайнятий 1 з 2 сайтів зв'язування заліза), насиченого лактоферину (зайняті обидва сайти) і у формі, вільній від іонів заліза (аполактоферин). Для правильного зв'язування заліза потрібна присутність бікарбонату. З огляду на те, що лактоферин уповільнює ріст бактерій і грибів *in vitro*, можливо, він відіграє роль у захисті слизової оболонки хазяїна. Антибактеріальні властивості двох глікопротеїнів – лактоферину секретів і трансферину плазми – обумовлені їх здатністю зв'язувати залізо, позбавляючи прониклі мікроорганізми цих важливих для метаболізму іонів. Внаслідок цього лактоферин проявляє бактеріостатичну активність щодо широкого кола бактерій і грибів.

Разом з тим лактоферин має пряму бактерицидну дію на багато мікроорганізмів, і, хоча цей ефект залежить від зв'язування заліза, він необоротний навіть після додавання іонів заліза. Лактоферин тісно зв'язується з оболонками грампозитивних та грамнегативних бактерій (можливо, порушуючи структуру цитомембрани внаслідок переокислення ліпідів). Аполактоферин гідролізується пепсином з утворенням 25-амінокислотного неглікозильованого катіонного пептиду – лактоферицину, який має виражену антибактеріальну активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, але не зв'язує залізо. Механізм цієї дії неясний, але лактоферицин може активувати аутолізини клітинної стінки і/або викликати деполаризацію бактеріальних цитомембран. Лактоферин утворює комплекс з sIgA, стабілізованих дисульфідними зв'язками, і, ймовірно, з sIgA і комплементом, що може сприяти антибактеріальному ефекту щодо деяких бактерій.

Значення sIgA для вродженого імунітету. Антигензв'язуючі домени деяких sIgA слини кодуються генами зародкової лінії VH або

мутантними VH з нейтральною мутацією (як це буває при індукованій антигеном селекції). Такі sIgA поліреактивні, тобто взаємодіють з широким колом антигенів бактерій і макроорганізмів (аутоантитіл). Передбачається, що ці поліспецифічні антитіла захищають слизову оболонку до розгортання вироблення специфічних sIgA, тобто висувається гіпотеза про функціонування на поверхні слизової оболонки компонентів двох різних систем імунітету. Одна з них примітивна, що складається з T-незалежних B-лімфоцитів, які самооновлюються, що утворює поліреактивні sIgA-антитіла до антигенів коменсалів, харчових продуктів і тканин хазяїна, друга – T-залежна система вторинних лімфоїдних тканин слизових оболонок, де IgA-продуценти проходять етап соматичного гіпермутування і дозрівання афінності. У результаті такі клітини продукують моноспецифічні антитіла.

Значення субпопуляції $\gamma\delta$ -T-клітин для вродженого імунітету. В епітелії знаходиться популяція внутрішньоепітеліальних лімфоцитів (ВЕЛ), багато з яких несуть $\gamma\delta$ -T-клітинний рецептор (TCR). $\gamma\delta$ -T-лімфоцити експресують дуже обмежені за різноманітністю TCR і здатні реагувати на антигени без клональної експансії. Такі лімфоцити розпізнають антиген не як пептид, представлений молекулами МНС, а безпосередньо як активний центр антитіла. Функції ВЕЛ до кінця не з'ясовані. Ймовірно, вони включають розпізнавання антигенів, що експресуються інфікованими або стресованими епітеліоцитами. $\gamma\delta$ -T-лімфоцити можуть відігравати роль у підтримці цілісності епітелію шляхом секреції факторів росту і видалення пошкоджених або інфікованих епітеліоцитів.

Секреція рідини ясенної борозни і захисні фактори ясенної рідини. Функція рідини ясенної борозни – промивання її для видалення мікроорганізмів, їх продуктів та інших шкідливих речовин. Край ясен добре васкуляризований – він кровопостачається і з боку періодонтальної зв'язки, і з боку слизової оболонки. Повторювані капілярні ділянки складаються з прекапілярної артеріоли, артеріальних і венозних капілярів і посткапілярної венули. У нормі рідина ясенної борозни надходить через міжклітинний простір у зоні з'єднувального і жолобкового епітелію. Запалення ясен веде до підвищення проникності цієї широкої капілярної мережі, розташованої безпосередньо під зазначеними епітеліальними клітинами. Це сприяє посиленню току рідини і зміні її характеру на плазмоподібний запальний ексудат з високим вмістом імуноглобулінів і клітин запалення. Показано, що при важкому гінгівіті з верхніх передніх зубів можна за 15 хв зібрати до 40 мкл ясенної рідини, тобто за 1 добу в рот надходить 2–3 мл ясенної рідини. З огляду на те, що концентрації IgG, IgA і IgM в плазмі становлять відповідно 10, 3 і 3 мг/мл, це означає надходження в порожнину рота за 24 год 20–30 мг IgG і по 6–9 мг IgA і IgM. Однак мало які імуноглобуліни

зберігають при цьому функціональну цілісність. Крім джерела зазначених антитіл, ясенна борозна – головне джерело надходження в порожнину рота лейкоцитів (90 % їх представлено нейтрофілами, 3 % – моноцитами і 2 % – лімфоцитами). У змивах зі здорової ясенної борозни В-лімфоцитів у 3 рази більше, ніж Т-лімфоцитів, а кількість нейтрофілів – 10^5 клітин/мл, що в 3 рази менше, ніж при гінгівіті. Нейтрофіли зберігають здатність до фагоцитозу і в ясенній борозні, і в зубних бляшках.

Рідина зубної бляшки і захисні фактори, що циркулюють у біоплівці. У недавньому дослідженні за допомогою конфокальної скануючої лазерної мікроскопії було встановлено, що в нормі біоплівки бляшок на гладкій поверхні зубів мають відкриту розгалужену структуру з дискретним розташуванням біомаси. В цілому архітектура бляшки – нерівномірно розподілені клітини, позаклітинний матрикс і заповнені рідиною канали, частина з яких простирається від емалі до слинного боку бляшки. Рідина, що циркулює в цих каналах (так звана бляшечна рідина), становить до 1/3 обсягу бляшки. За допомогою бляшечної рідини сполучаються слина, емаль, цемент, рідина ясенної борозни і з'єднувальний епітелій; у ній виявляються ефекти вродженого та специфічного захисту від карієсу і періодонтального захворювання.

Порівняння неорганічних і органічних компонентів бляшечної рідини зі слиною і ясенною рідиною показує, що перша не є простою сумішшю слини і ясенної рідини. У бляшечній рідині значно більше, ніж в слині, загального IgA, IgG, IgM, компоненту комплементу C3, лактоферину, лізоциму і пероксидази. Ці компоненти не тільки присутні в рідині, але також пов'язані з біомасою (їх можна елюювати кислотними буферами). Однак в дослідженнях захисних факторів бляшечної рідини показано, що протягом кількох днів формування бляшки вона масово руйнується протеазами бактерій хазяїна.

КЛІТИННІ Й МОЛЕКУЛЯРНІ ФАКТОРИ АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Імуноглобуліни й імунітет слизової оболонки. Поверхні слизових оболонок, включаючи ротову порожнину, у людини та інших ссавців захищає так звана система мукозального імунітету. Слизові оболонки ротової та носової порожнин – основні ворота інфекції, через які в організм надходить більшість патогенних мікроорганізмів. Ці слизові оболонки нестерильні, колонізовані стабільними співнотами мікроорганізмів – коменсальної або резидентної нормальної мікрофлори. Ці співноти знаходяться з макроорганізмом в гомеостатичному взаємозв'язку (динамічній рівновазі). З огляду на корисність нормальної мікрофлори для хазяїна його система мукозального імунітету повинна якимось чином розрізняти ендогенну мікробіоту і шкідливі екзогенні

мікроорганізми. Механізми цього феномена не зовсім зрозумілі, але, ймовірно, коменсали індукують обмежену мукозальну імунну відповідь.

Основний фактор мукозального імунітету – sIgA. Крім того, ясенна борозна і, можливо, ясенна третина коронок зубів захищені рідиною цієї борозни. У ній містяться IgG, IgM і IgA (надійшли з крові і вироблені місцевими плазмоцитами ясен). На відміну від переважно мономерних IgA плазми, що продукують плазмоцити кісткового мозку, sIgA – полімерний імуноглобулін (димер і нерідко тетрамер). У складі цих ковалентно зв'язаних полімерів є два додаткових ланцюга – секреторний компонент (SC) і сполучний (J) ланцюг. J-ланцюг є продуктом плазматичних клітин. Він необхідний для зв'язування полімерів IgA з SC (в кожному полімері один J-ланцюг). Цей мембранний рецептор незмінно знаходять на базолатеральній поверхні епітеліоцитів, що вистилають слизові оболонки екзокринних залоз (наприклад, ацинусів слинної залози), він служить для транспорту в секрет полімерів з J-ланцюгом. Секреторний IgA синтезується місцевими плазмоцитами поблизу мукозального епітелію і ацинусів залоз. Слід зазначити, що кількість синтезованого за день IgA (плазматичного і секреторного) перевищує суму 4 інших ізотипів імуноглобулінів.

У IgA розрізняють 2 підкласи – IgA1 і IgA2, а у IgA2 – 2 алотипи: A2т (1) і A2т (2). У молекулі IgA2, порівняно з IgA1, не вистачає 13 амінокислот і 5 О-олігосахаридів в шарнірній ділянці. Зазначена делеція надає молекулі стійкість до IgA1-протеазам, утвореним деякими патогенними і коменсальними бактеріями ротової порожнини. У плазмі майже всі імуноглобуліни цього класу представлені IgA1, а в секретах на слизових оболонках (наприклад, слині) – приблизно в рівних частках IgA1 і IgA2. Функціонально IgA1, мабуть, націлена на білкові антигени, а IgA2 – на полісахариди. IgA в плазмі і на слизових оболонках відрізняються також за термінами дозрівання: звичайний для дорослих рівень IgA в плазмі досягається в підлітковому віці, а sIgA – в дитячому. Ці відмінності відображають не стільки різне походження IgA, скільки важливість мукозального імунітету, який з перших днів життя перебуває в контакт з міриадами, що надходять ззовні чужорідних молекул.

Для ефективного функціонування на поверхні слизової оболонки sIgA повинні проявляти стійкість до деградуючих ферментів бактерій і організму хазяїна, що досягається декількома шляхами. Чутлива ділянка шарніра захищена SC і глікозилюванням цієї ділянки важкого ланцюга, а у IgA2 – урізанням важкого ланцюга, як описано вище. IgA1-протеази розщеплюють постпролінові зв'язки у здвоєній октапептидній ділянці шарніра, який відсутній у IgA2. Щодо високого вмісту порівняно з плазмою IgA2 в секретах можна пояснити їх стійкістю до протеолізу.

Хоча захист слизових оболонок в ході еволюції завжди був важливою функцією набутого імунітету, значення sIgA в захисті у людини залишається загадкою. IgA – імуноглобуліновий ізотип пізньої еволюції, наявний тільки у ссавців і птахів. Більш того, кількість синтезованого IgA відповідає сумі інших 4 ізотипів антитіл. Здавалося б, IgA повинен відігравати суттєву роль у захисті слизових оболонок, а люди з виборчим дефіцитом IgA повинні проявляти підвищену чутливість до інфекційних захворювань слизових оболонок. Однак дефіцит IgA протікає частіше безсимптомно і виявляється випадково. Пояснюється це надмірністю захисту слизових оболонок хазяїна: у багатьох осіб селективний дефіцит IgA компенсується транспортом у секреті не sIgA, а IgM. Останні також є полімерами і мають J-ланцюг, що дозволяє їм зв'язуватися з рецептором pIgR і транспортуватися в секреті.

Корисно розрізнити вплив sIgA на переважно корисну коменсальну мікрофлору і нешкідливі частки від дії на проникаючі ззовні патогенні мікроорганізми. У цілому для ролі sIgA на поверхні слизових оболонок найкраще підходить термін "імунний виняток". З точки зору підтримки цілісності епітеліального бар'єру першорядне значення має нездатність sIgA активувати комплемент (при його активації могли б утворитися такі медіатори запалення, як C5a, Ca, C4a, що сприяють руйнуванню зазначеного бар'єру). У зв'язку з цим sIgA вважають протизапальним імуноглобуліном. До основних функцій sIgA відносять попередження адгезії мікроорганізмів до слизової оболонки і проникнення антигенів через неї, а також нейтралізацію вірусів, токсинів і ферментів. Як зазначено вище, цьому сприяють розташовані на поверхні епітеліоцитів рецептори для SC, які можуть утримувати sIgA на епітелії. sIgA можуть надавати бактеріям мукофільність, знижувати їх негативний заряд і гідрофобність.

Крім того, sIgA зв'язуються з муцинами. Всі ці властивості сприяють очищенню поверхні слизових оболонок від мікроорганізмів і іншого антигенного матеріалу.

У слині можна визначити sIgA, що реагують з безліччю бактерій ротової порожнини, і бактерії, покриті sIgA. У числі перших глікопротеїнів ці антитіла адсорбуються на чистій емалі зубів і входять до складу її пелікули, зберігаючи свою специфічну активність. Високі концентрації IgA виявляють також у рідкій фазі зубної бляшки. sIgA можуть пригнічувати прикріплення бактерій і грибів до букального епітелію, але, з іншого боку, можуть пригнічувати або парадоксальним чином сприяти сорбції бактерій на гідроксіапатиті (основному мінералі зубної емалі). Звичайно, будучи полімерним імуноглобуліном, sIgA ефективно склеює бактеріальні клітини, які мають безліч антипінних епітопів, але очевидно і те, що бокові олігосахаридні ланцюги в ділянці шарніра sIgA можуть брати участь у лектин-рецепторних взаємодіях

з мікроорганізмами. Чи призведе зв'язування мікроорганізмів з sIgA до пригнічення або стимуляції прикріплення до вказаних поверхонь ротової порожнини, залежить від місця зустрічі з sIgA. Взаємодія з бактеріями в слині, мабуть, сприяє кліренсу, а якщо імуноглобулін входить до складу пелікули, це може обумовлювати прикріплення мікроорганізмів до поверхні зуба. Аналогічним чином sIgA може пригнічувати активність деяких бактеріальних ферментів, а з іншого боку – підвищувати активність глікозилтрансфераз карієсогенних стрептококів.

У sIgA, мабуть, кілька механізмів нейтралізації вірусів. Зв'язування sIgA з вірусною частинкою блокує її прикріплення до клітинних рецепторів. Навіть у дуже низьких для пригнічення адгезії концентраціях sIgA можуть пригнічувати прикріплення і/або реплікацію вірусів. Крім того, під час трансцитозу J містять полімери IgA, що зв'язалися з pIgR, і sIgA може нейтралізувати внутрішньоклітинні віріони. Разом з тим pIgR і Fc-рецептори нейтрофілів, моноцитів, макрофагів і еозинофілів можуть сприяти проникненню в зазначені клітини деяких вірусів, покритих sIgA.

Вважається, що sIgA зменшує абсорбцію антигенів мукозальним епітелієм. Можливо, прониклі антигени можуть вловлювати полімерним IgA в підслизовому шарі і повертатися на поверхню слизової оболонки (завдяки зв'язуванню з pIgR і подальшому трансцитозу в складі імунного комплексу).

Лімфоцити і місцевий імунітет ротової порожнини. Імуногени, що надійшли в ротову порожнину, взаємодіють з лімфоцитами GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) (орофарингеальною частиною кільця Вальдейера–Пірогова, а якщо антиген мине кисле середовище шлунка – пейєровими бляшками кишечника). Дані про популяцію Т-лімфоцитів слизових оболонок отримані в основному при дослідженні тонкої і товстої кишки. Вони ясно показують, що у власній пластинці lamina propria присутні Т-клітини імунної пам'яті; близько 2/3 – CD4-Т-лімфоцити і майже всі клітини експресують рецептор $\gamma\delta$ -TCR. У присутніх тут клітин виражена не стільки проліферативна активність, скільки спроможності продукувати цитокіни. Можливо, зважаючи на необхідність ретельного контролю за активацією в ділянці слизової оболонки з її надлишком антигенного навантаження для активації CD4+-Т-лімфоцитів власної пластинки є потреба в додатковому сигналі. Баланс Т-лімфоцитів у власній пластинці, де вони забезпечують захист від внутрішньоклітинних паразитів, підтримують CD8-Т-лімфоцити, які експресують $\gamma\delta$ -TCR різних фенотипів Т-клітин залежить, не тільки від відділу травної системи, який вивчається, але і від типу слизової оболонки.

До ВЕЛ відносять Т-клітини, розташовані між епітеліоцитами над базальною мембраною. Вони містяться тут завдяки експресії особ-

ливого інтегрину, який зв'язується з Е-кадгеринів базолатеральної поверхні епітеліоцитів. Кількість ВЕЛ може досягати 1 на 46 епітеліоцитів. Фенотипічно ВЕЛ набагато різноманітніше Т-клітин власної пластинки.

Мабуть, серед мішеней внутрішньоепітеліальних $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів знаходяться і атипові молекули МНС, які експресуються пошкодженими епітеліоцитами. Функції ВЕЛ до кінця не з'ясовані, але вони, ймовірно, були наглядовими за надходженням патогенних мікроорганізмів, підтриманням цілісності епітеліального покриву (за рахунок секретії ростових факторів і видалення пошкоджених або інфікованих епітеліоцитів) і регуляцією IgA-імуноної відповіді.

В-лімфоцити в ротовій порожнині розташовані у власній пластинці, поблизу ацинусів великих і малих слинних залоз, де майже всі вони синтезують IgA. Наприклад, майже 90 % утворюються плазмоцитами привушної і підщелепної залоз, продукують IgA, а решта – IgM або IgG. На гістологічних зрізах цих залоз в 1 мм² можна нарахувати 50–100 IgA – їхнім виокремленням клітин.

МІСЦЕВА ІМУНОГРАМА

Загальна імунограма дозволяє отримувати інформацію про функціонування системи за допомогою оцінки її компонентів у кровотоку, яка є "транспортною магістраллю", по якій імунокомпетентні клітини рухаються до вогнища запалення або в тканини. Якщо для багатьох розділів патології ця можливість оцінки роботи імуноної системи є єдиною, то для стоматологічної патології реальною є і оцінка імуноної системи у безпосередній близькості до вогнища запалення шляхом визначення місцевої імунограми в ротовій порожнині. Місцева імунограма є комплексом імунологічних показників клітинних і гуморальних компонентів секретів і змивів із слизових поверхонь. Нині з удосконаленням технології визначення імунограми, розробкою мікротехнології стало можливе визначення імунологічних показників не лише в матеріалі з усієї ротової порожнини, але і з ясенної борозни кожного окремого зуба.

Таблиця 2

Показники місцевої імунограми здорових людей

Показник середнє значення	Л, %	Н, %	Е, %	Е-РОН, %	Д-РОН, %	Д-ФН, %	Е-РОЕп, %	Д-РОЕп, %
Змив з ротової порожнини	2,1±0,18	50,7± 1,45	47,2±1,30	30,8±1,2	46,8±1,33	10,6±0,92	41,4±1,28	59,8±1,51
Ясенна рідина	2,3±0,26	7,1± 1,46	50,1±1,48	26,1±1,06	49,5±1,35	21,5±1,01	30,4±1,26	65,3±1,55

Клінічна характеристика показників місцевої імунограми

Лімфоцити – це імунокомпетентні клітини, що проникають на поверхню слизової оболонки з кровотоку або скупчень у вогнищі запалення. Кількість життєздатних лімфоцитів у змивах зазвичай дуже мала, тому зниження їх рівня не має особливого клінічного значення. При хронічних захворюваннях у порожнині рота нерідко відмічається деяке підвищення вмісту лімфоцитів у змивах.

Нейтрофіли, що потрапляють у кровоток з кісткового мозку, розносяться по усіх органах і тканинах, де закінчують своє існування. Значна частина нейтрофілів проникає через епітелій слизових оболонок і закінчує свій життєвий цикл у слизовому надепітеліальному шарі, відіграючи важливу роль у місцевому імунному захисті.

Істотне підвищення рівня цих клітин у змивах із слизових поверхонь відмічається при активному запальному процесі в порожнині рота на усіх його стадіях. Після завершення запального процесу кількість цих клітин у змиві нормалізується. При локальних запальних процесах у ділянці окремого зуба найбільш відчутне підвищення кількості нейтрофілів виявляється в матеріалі ясенної борозни цього зуба, тоді як в матеріалі змиву з ротової порожнини воно виражене значно менше.

Адгезивність і фагоцитарна активність нейтрофілів характеризують етапи найважливішої функції нейтрофілів – фагоцитозу. У цілому рівень адгезивної і особливо фагоцитарної активності нейтрофілів у змивах нижче, ніж нейтрофілів крові, але динаміка їх змін при запальному процесі аналогічна. Для усіх стадій нормального поточного запального процесу характерне підвищення функціональної активності нейтрофілів. Проте у разі інтоксикації, яка в місцевому регіоні буває частіше, знижується спочатку фагоцитарна, а потім адгезивна активність нейтрофілів.

Епітеліальні клітини представляються як найважливіший чинник імунного захисту ротової порожнини. Епітелій, на поверхні якого сорбується велика кількість мікроорганізмів значною мірою завдяки імуноглобуліновим рецепторам, що з'являються на поверхні клітин в результаті адсорбції секреторного IgA, постійно злушується, що сприяє видаленню мікробів. При активному запальному процесі в змиві знижується відсоток епітеліальних клітин за рахунок збільшення відсотка лейкоцитів, але не абсолютна їх кількість, яка може істотно підвищуватися, особливо у другій фазі запального процесу. При хронічному або затяжному запаленні серед епітеліальних клітин змиву різко зростає кількість більш юних.

Адгезивна активність епітеліальних клітин характеризує їх здатність до найважливішої функції – приклеювання чужорідних клітин.

Перша половина запального процесу характеризується підвищенням адгезивної активності епітеліальних клітин, потім, після перелому захворювання, вона починає знижуватися. При хронічних захворюваннях адгезивна активність епітеліальних клітин зазвичай знижується.

Значущість імунограми в стоматологічній практиці

Зрушення більшості показників імунограми відбивають характер функціонування імунної системи. Активна робота системи захисту організму утілюється в розвитку запальної реакції, направленої на боротьбу із чужорідним. Як писав ще І. І. Мечников, запалення є найважливішим проявом імунітету. Запалення – це завжди місцева реакція організму, воно розвивається в одній або декількох ділянках органу й ніколи не буває запаленням органу в цілому.

Інтенсивна місцева реакція (утворення вогнища запалення і розвиток запальної реакції) забезпечується в результаті активізації процесів цілісної імунної системи, що відбувається в лімфоїдних органах. У кістковому мозку посилюється продукція імунокомпетентних клітин, в регіонарних лімфоїдних утвореннях відбуваються процеси інтенсивного розмноження клонів лімфоцитів, специфічних до стороннього антигену.

Ефекторні клітини, що утворюються, і антитіла, специфічні до цього антигену, а також увесь спектр неспецифічних компонентів імунної системи як клітин (лейкоцитів), так і молекул спрямовуються через загальний кровоток у вогнище запалення, чим забезпечують нормальний розвиток захисного запального процесу.

Всі зміни в організмі, що характеризують перебіг запального процесу, відображаються в зрушеннях імунологічних параметрів і безпосередньо в ділянці вогнища запалення, і в загальному кровотоці. Однак інтенсивність цих зрушень неоднакова і залежить від величини вогнища запалення й інтенсивності запальної реакції. Це дуже чітко проявляється в стоматологічній патології. При локальних запальних процесах, які зачіпають один зуб (пульпіт, періодонтит), відзначаються зміни в імунологічних показниках матеріалу ясенної борозни, меншою мірою – в імунограмі ротової рідини, і дуже слабо помітні зрушення (і то лише при періодонтиті) в імунограмі периферичної крові. При гінгівіті і пародонтиті зрушення в імунограмі виражені більш помітно, хоча зміни в показниках периферичної крові все ще досить слабкі. При одонтогенних запальних захворюваннях, які виникають у результаті поширення інфекції від зуба і періодонта в прилеглі тканини (періостит, остеомієліт, абсцес, флегмона, лімфаденіт та ін.), відзначаються суттєві зрушення не тільки в місцевій, а й в цілому в імунограмі. В цілому при всьому спектрі запальної стоматологічної патології є зрушення або в загальній, або в місцевій імунограмі, які характеризують поточний запальний процес.

Спостереження за розвитком запального процесу вкрай важливо для стоматологічної практики, тому що дає можливість виявити ати-

пiю перебігу запалення і вчасно скорегувати процес. З іншого боку, клініцист-стоматолог повинен знати про наявність запальних процесів в інших органах і тканинах пацієнта і, головне, знати фазу цих захворювань, оскільки від цього багато в чому залежить успіх лікування багатьох стоматологічних патологій: ясно, що ефективне лікування одного захворювання можна провести тільки в комплексі з нормалізацією інших процесів в організмі. Знання змін в імунограмі при запальному процесі в багатьох випадках дає можливість диференційної діагностики між запальною і незапальною патологією.

Запальний процес є багатостадійним, і кожній стадії відповідають свої зміни в імунограмі.

Після вторгнення чужорідного антигену починається інкубаційний період, що закінчується продрою. Він характеризується відсутністю будь-яких клінічних проявів захворювання і відчутних зрушень в імунограмі. До кінця інкубаційного періоду починає знижуватися лише рівень Т-лімфоцитів. У стадії продроми є мінімальні клінічні ознаки захворювання. Їм відповідають невеликі, але чіткі зрушення деяких показників імунограми. В імунограмі периферичної крові відзначено зниження кількості нейтрофілів, продовжує знижуватися рівень Т-лімфоцитів, підвищується відсоток нульових клітин. Нерідко знижується індекс навантаження. У місцевій імунограмі починає підвищуватися абсолютний вміст лейкоцитів і відносна кількість (%) нейтрофілів і лімфоцитів, відзначається підвищення адгезивної і фагоцитарної активності нейтрофілів.

У хворих з пульпітом, періодонтитом, періоститом, гінгівітом і пародонтитом на цій стадії зазвичай відсутні зазначені зміни в імунограмі периферичної крові, але чітко виражені зрушення показників імунограми ясенної рідини. При одонтогенних гнійних запальних захворюваннях (остеомиєліті, абсцесах, флегмонах, актиномікозі та ін.) відзначаються чіткі зрушення як в місцевій (у змиві з ротової порожнини), так і в загальній імунограмі.

Після продроми розгортається наступний етап захворювання, який характеризується чітко вираженими клінічними симптомами. Він включає чотири основні стадії: розвиток захворювання, максимальне розгортання (розпал) процесу, перелом (криза) і завершення клінічних проявів процесу.

На стадії розвитку клінічної картини захворювання є зрушення багатьох показників імунограми. Імунограма периферичної крові характеризується прогресуючим підвищенням вмісту лейкоцитів (в основному за рахунок нейтрофілів). Підвищення кількості нейтрофілів супроводжується збільшенням числа більш юних паличкоядерних форм, тобто з'являється зсув вліво. Знижується відносна кількість лімфоцитів. Триває зниження рівня еозинофілів, що нерідко доходить до еозинопенії,

і кількості Т-лімфоцитів. Підвищується рівень нульових клітин. Часто збільшується кількість Т-хелперів і знижується рівень Т-супресорів, аж до різкої переваги Т-хелперів. Істотно зростає адгезивна і фагоцитарна активність нейтрофілів. Різко знижується індекс навантаження, досягаючи мінімальних значень. У місцевій імунограмі відзначається продовжуване підвищення вмісту клітин в ясенній рідині і змиві з ротової порожнини, зростання відносної кількості нейтрофілів і лейкоцитів, підвищення адгезивної та фагоцитарної активності нейтрофілів (Д-РОН і Е-РОН, Д-ФН), знижується адгезивна активність епітеліальних клітин (в тесті Е-РОЕп).

У пацієнтів з гострим періодонтитом в загальній імунограмі на цій стадії зазвичай відзначається зрушення ряду показників: зниження рівня Т-лімфоцитів, підвищення кількості нульових клітин, підвищення рівня лейкоцитів, зниження ІН. Ці зрушення досить виразні у більшості пацієнтів, однак вони невеликі, тому виявити їх можна в переважній кількості випадків лише знаючи індивідуальні нормативи імунограми даного пацієнта. При періоститі ці зрушення більш виражені, до них додається зниження рівня еозинофілів. Найбільш практичну значимість у цьому випадку має зниження рівня еозинофілів (як найбільш виражені), у той час як для виявлення змін інших параметрів необхідно в більшості випадків знати індивідуальну норму пацієнтів. У хворих на гінгівіт і пародонтит на цій стадії також є деякі зрушення в загальній імунограмі, але для їх чіткого визначення необхідно знати індивідуальну норму пацієнта. У той же час у всіх цих хворих є чіткі зрушення показників імунограми ясенної рідини. При остеомієліті, абсцесах, флегмонах, лімфаденітах, актиномікозі та іншому є виражені зрушення і в загальній, і в місцевій імунограмі.

У період розпаду захворювання всі зрушення в імунограмі, які з'явилися в попередній стадії, залишаються в основному без змін, хоча деякі з них продовжують прогресувати, а крім того, до них можуть додаватися нові. В імунограмі периферичної крові на цій стадії лейкоцитоз досягає максимальних значень, нерідко посилюється зрушення вліво. Однак відносна кількість нейтрофілів нормалізується завдяки підвищенню відсотка лімфоцитів і моноцитів. У місцевій імунограмі більшість зрушень, що з'явилися на попередній стадії, стає ще більш вираженим. Інтенсивність зрушень показників і загальної, і місцевої імунограми у хворих з різними стоматологічними захворюваннями в основному така ж, як на попередній стадії.

Наступний етап запального процесу – перелом (криза) – супроводжують значні зміни в імунограмі. Найважливішою і найбільш ранньою ознакою цього етапу в імунограмі периферичної крові є нормалізація кількості еозинофілів. Потім знижується вміст лейкоцитів, поступово зникає зсув вліво, знижується кількість моноцитів. Зазвичай одночасно з нормалізацією рівня еозинофілів зростає відносна кількість Т- і В-лім-

фоцитів і відповідно знижується відсоток нульових клітин. Знижується кількість Т-хелперів, збільшується рівень Т-супресорів. У місцевій імунограмі відзначається зниження вмісту клітин в ясенній рідині і змиві з ротової порожнини, знижується відносна кількість лейкоцитів і збільшується відсоток епітеліальних клітин, починає знижуватися адгезивна активність нейтрофілів і епітеліальних клітин.

У пацієнтів з періодонтитом, періоститом, гінгівітом і пародонтитом на цій стадії поступово зникають всі зрушення в імунограмі периферичної крові, у той час як в імунограмі ясенної рідини починає збільшуватися кількість Т-хелперів при зниженні рівня Т-супресорів, зміни виражені слабше, часто вони мають змазаний характер. ІН не знижується порівняно з його значенням в ремісії процесу (зниженим в порівнянні з нормою), а часто навіть підвищується. Чим більше змазаною є картина імунограми при загостренні хронічного процесу, тим більш вираженою є недостатність функціонування імунної системи. Те ж стосується і місцевої імунограми.

ПРИКЛАДИ ІМУНОГРАМ

1. Хворий К., 23 роки, діагноз – гострий серозний періодонтит 25. Загальна імунограма в період гострого запального процесу (а) і через місяць після одужання (б).

І	Лей	Л, %	М, %	С, %	П, %	Е, %	Т, %	В, %	О, %	Тх, %	Тс, %	Е-РОН, %	Д-ФН, %	ІН
а	8,1	31	9	56	3	1	61	14	25	43	18	34	53	2,0
б	7,0	23	8	66	1	2	69	20	11	51	18	28	50	2,2

Місцева імунограма цього ж хворого із ясенної борозни 25 зуба в період гострого запального процесу.

Л, %	Н, %	Еп, %	Е-РОН, %	Д-РОН, %	Д-ФН, %	Е-РОЕп, %	Д-РОЕп, %
4	69	27	44	66	50	29	64

У даного пацієнта в імунограмі периферичної крові (а) є зміни, характерні для запального процесу (підвищення вмісту лейкоцитів, зниження рівня еозинофілів і Т-лімфоцитів, підвищення відсотка нульових клітин, підвищення ІН). Але ці зрушення настільки слабкі, що помітити їх можливо тільки знаючи індивідуальну норму даного пацієнта (б). При відсутності індивідуальних нормативів можна було б говорити лише про імовірність підвищення у нього вмісту лейкоцитів, у той же час у місцевій імунограмі виявлялись значні зрушення порівняно з нормативними значеннями: був підвищений рівень нейтрофілів, знижений відсоток епітеліальних клітин, підвищені Е-РОН, Д-РОН і Д-ФН. У цілому ці зрушення адекватні періодонтиту як локальному запальному процесу.

2. Хвора О., 28 років, діагноз – загострення хронічного гранулюючого періодонтиту 34 зуба. Імунограма периферичної крові:

Лей	Л, %	М, %	С, %	П, %	Е, %	Т, %	В, %	О, %	Тх, %	Тс, %	Е-РОН, %	Д-ФН, %	ІН
8,7	22	6	65	6	1	40	6	54	52	12	39	22	1,3

Місцева імунограма з матеріалу ясенної борозни 34 зуба:

Л, %	Н, %	Еп, %	Е-РОН, %	Д-РОН, %	Д-ФН, %	Е-РОЕп, %	Д-РОЕп, %
8	61	31	48	58	12	36	58

У загальній імунограмі є істотні зміни, які вказують на наявність активного запального процесу: лейкоцитоз із зсувом вліво, знижений відсоток Т-лімфоцитів, серед них переважають хелпери, підвищений рівень нульових клітин, знижений ІН. Ці зрушення неадекватно сильні для такого локального процесу, як хронічний періодонтит, отже, у даної пацієнтки можна припустити наявність загострення іншого захворювання. І дійсно, в цей час у неї було загострення сальпінгіта.

У місцевій імунограмі виявилися зрушення, характерні для загострення періодонтиту: підвищений відсоток лімфоцитів і нейтрофілів, підвищена адгезивна активність нейтрофілів. Низька фагоцитарна активність нейтрофілів на цьому фоні свідчить про підвищення рівня токсинів у ділянці цього зуба.

3. Хвора В., 27 років, діагноз – загострення хронічного генералізованого катарального гінгівіту.

Імунограма периферичної крові:

Лей	Л, %	М, %	С, %	П, %	Е, %	Т, %	В, %	О, %	Тх, %	Тс, %	Е-РОН, %	Д-ФН, %	ІН
6,6	24	4	5	3	4	45	7	48	44	4	33	5	1,6

Місцева імунограма

Матеріал	Л, %	Н, %	п, %	Е-РОН, %	Д-РОН, %	Д-ФН, %	Е-РОЕп, %	Д-РОЕп, %
Рідина ясенної кишені	2	72	26	50	69	12	48	70
Змив з ротової порожнини	0	66	34	42	64	5	52	68

У загальній імунограмі з відсутніх змін, характерних для запального процесу, можна відзначити лише низький рівень Т-лімфоцитів з переважанням Т-хелперів, підвищений відсоток нульових клітин і знижений ІН. Ці зміни адекватні загостренню гінгівіту.

У місцевій імунограмі матеріалу з ясенної кишені і змиву з ротової порожнини виявляються істотні зміни, характерні для активного запального процесу, причому в імунограмі ясенної рідини ці зміни більш виражені. Низька фагоцитарна активність нейтрофілів на цьому тлі вказує на інтоксикацію.

4. Хвора К., 39 років, діагноз – гострий гнійний періостит верхньої правої щелепи.

Імунограма периферичної крові:

	Лей	Л, %	М, %	С, %	П, %	Е, %	Т, %	В, %	О, %	Тх, %	Тс, %	Е-РОН, %	Д-ФН, %	ІН
а	9,2	24	10	60	5	1	38	18	44	31	7	26	33	1,1
б	6,8	28	6	60	2	4	54	14	32	38	16	30	45	1,4

Місцева імунограма:

	Л, %	Н, %	Еп, %	Е-РОН, %	Д-РОН, %	Д-ФН, %	Е-РОЕп, %	Д-РОЕп, %
а	1	63	36	39	44	7	50	58
б	3	58	39	28	46	16	39	62

У загальній імунограмі є виражені зміни, характерні для активного запального процесу: підвищений вміст лейкоцитів із зсувом вліво, знижений рівень Т-лімфоцитів, підвищений відсоток нульових клітин, знижений ІН, що адекватно клінічній картині (болі в ділянці 14, 13, 12 зубів, припухлість, температура тіла 37,5 °С, загальна слабкість). Через 3 дні після проведеного лікування поряд з поліпшенням стану пацієнта відзначені явища нормалізації всіх показників імунограми.

В імунограмі змиву з ротової порожнини є зрушення, характерні для гострого запального процесу, а саме: підвищений рівень нейтрофілів і їх адгезивна активність. Через 3 дні після лікування всі показники мали тенденцію до нормалізації, однак більш слабку, ніж показники загальної імунограми. Низька фагоцитарна активність нейтрофілів вказує на місцеву інтоксикацію.

5. Хвора А., 44 роки, діагноз – остеомиєліт нижньої щелепи справа.

	Лей	Л, %	М, %	С, %	П, %	Е, %	Т, %	В, %	О, %	Тх, %	Тс, %	Е-РОН, %	Д-ФН, %	ІН
а	9,8	27	8	62	2	1	46	6	48	30	16	28	32	1,2
б	5,6	32	10	51	3	4	54	8	38	32	21	18	28	1,1

В імунограмі периферичної крові (а) є зміни, адекватні гострому запальному процесу, лейкоцитоз, зниження рівня Т-лімфоцитів, підвищення відсотку нульових клітин, зниження ІН. Через три тижні після початку лікування в імунограмі (б) відмічається нормалізація показників, що характеризують наявність активного запального процесу. Разом з тим низьке співвідношення Тх/Тс і відсутність тенденції до підвищення ІН вказує на хронізацію процесу.

6. Хвора Т., 32 роки, діагноз – одонтогенна флегмона піднижньощелепної ділянки ліворуч.

Імунограма периферичної крові:

І	Лей	Л, %	М, %	С, %	П, %	Е, %	Т, %	В, %	О, %	Тх, %	Тс, %	Е-РОН, %	Д-ФН, %	ІН
а	11,8	12	9	70	9	0	42	10	48	40	2	21	28	1,4
б	8,2	13	1	67	4	2	56	18	26	38	18	24	42	1,6
в	6,8	23	0	61	3	3	68	15	17	45	23	18	35	2,0

В імунограмі є зрушення, характерні для першої фази розвитку активного запального процесу: еозинопенія, нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом вліво і відповідно знижений відсоток лімфоцитів з переважанням Т-хелперів, підвищений відсоток нульових клітин, знижений ІН – все це свідчить про адекватну реакцію імунної системи на чужорідне. Низька фагоцитарна активність нейтрофілів на цьому фоні вказує на інтоксикацію. Через 3 дні після початку лікування спостерігалися позитивні зрушення: з'явилися еозинофіли, знизився вміст лейкоцитів, підвищився рівень Т- і В-лімфоцитів, підвищився ІН, збільшилася фагоцитарна активність нейтрофілів. Наступна імунограма, отримана ще через 10 днів, показала повну нормалізацію всіх параметрів, включаючи ІН, що відповідає одужанню [4].

ВАРІАНТИ ІМУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ ПАЦІЄНТІВ Й ІМУНОБАКТЕРІОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ В РОЗВИТКУ ОДОНТОГЕННИХ ІНФЕКЦІЙ

Аналіз результатів клініко-лабораторних, мікробіологічних та імунологічних досліджень у хворих з гострими обмеженими і розлитими одонтогенними запальними процесами щелепно-лицевої ділянки в залежності від типів реактивності дозволив виокремити варіанти змін імунореактивності з урахуванням величин як неспецифічних, так і імунних показників.

Так, **нормергічному** типу перебігу запальної реакції, що клінічно діагностується, відповідають мінімальні зміни величин більшості показників неспецифічної і імунної реактивності, що може бути охарактеризоване як нормореактивний імуноваріант. Коливання цих величин в основному достовірно не відрізняються від середньостатистичних контрольних значень і укладаються в межі загальноприйнятої норми.

Зазвичай спостерігається достовірна зміна наступних показників:

- вміст лімфоцитів і моноцитів, які несуть маркери ранньої активності (підвищуються): вміст лімфоцитів, що несуть рецептори адгезії CD 54 (підвищуються);
- показники гуморального імунітету – помірно підвищуються, особливо кількість сироваткового IgG;
- фагоцитарна активність лейкоцитів – помірно підвищується.

Описані зміни можна розцінювати як адекватну імунну відповідь і реакцію захисних систем організму на розвиток гострого запалення, оскільки в цьому випадку не виявляється ознак імунодефіциту або різко вираженої алергічної перебудови імунних процесів.

При гіперергічному типі перебігу запальної реакції відмічається найбільший ступінь відхилення величин більшості показників, переважно в бік їх підвищення. Характер змін імунологічних параметрів відповідає **гіперреактивному імуноваріанту** розвитку захворювання.

Характерні ознаки:

- збільшення кількості натуральних (природних) кілерів;
- збільшення кількості клітин (лімфо-, про- і моноцитів, нейтрофілів), які несуть маркери ранньої та пізньої активації, проліферації, адгезії і апоптозу;
- збільшення CD3 та субпопуляції лімфоцитів і моноцитів;
- збільшення загальної кількості лейкоцитів, нейтрофілів, швидкість осідання еритроцитів, фагоцитарна активність лейкоцитів, перекисного окислення ліпідів;
- різке підвищення вмісту сироваткового IgG;
- як правило, зниження експресії CD72 на лімфоцитах і рівня загальної антиоксидантної активності організму.

Клінічно діагностованому **гіпоергічному типу** перебігу запальної реакції відповідали найбільш достовірні зміни наступних імунологічних показників, які характеризували гіпореактивний імуноваріант розвитку захворювання:

- зниження вмісту CD3- і CD4+-лімфоцитів й імунорегуляторного індексу при збільшенні вмісту CD8-лімфоцитів;
- збільшення вмісту IgM, а через декілька днів і при розвитку уповільненого процесу – також і IgA, IgG;
- деяке підвищення кількості клітин, які мають ранній і пізній активаційні маркери;
- підвищення кількості клітин, які несуть маркери апоптозу;
- збільшення, а при тривалому перебігу – різке виснаження CD3/HLA-DK-субпопуляції лімфоцитів моноцитів (гіпореактивний імуноваріант).

Найбільш звичною тенденцією в характеристиці імунного статусу таких пацієнтів було зниження кількості хелперів, імунорегуляторного індексу і фагоцитарної активності.

Серед показників загальної реактивності помірно підвищуються швидкість осідання еритроцитів і перекисне окислення ліпідів, але знижується загальна антиоксидантна активність організму.

Однак не слід пояснювати клінічні варіанти типів перебігу запальної реакції тільки з позицій ендогенних реактивних змін в організмі, оскільки запальна реакція формується при взаємодії ендогенних і екзогенних етіологічних факторів, перш за все, бактеріальних агентів (бактерій, грибів, найпростіших, вірусів).

Так, при гіпореактивності імуноваріант (наявність імунодефіциту за багатьма показниками) потрапляння в тканини великої кількості видів високовірulentних мікроорганізмів при загостренні запалення клінічно відповідає гіпоергічній запальній реакції зі схильністю до затяжного перебігу і хронізації. Якщо на тлі зниженої реактивності

організму в тканини потрапляє невелика кількість видів мікроорганізмів, а їх сумарна вірулентність висока, формується гіпоергічна запальна реакція. Але особливості клінічних проявів можуть бути обумовлені присутністю в переважній кількості того чи іншого мікроорганізму: зовнішній вигляд ексудату, наявність і характер некротичних змін у тканинах, наявність ознак газоутворення (крепітації) при кластридіальній інфекції та ін. Навпаки, взаємодія великої кількості мікроорганізмів у вогнищі, сумарна ступінь вірулентності яких невисока, на тлі низької реактивності організму клінічно може проявлятися як нормергічна, так і гіпоергічна запальна реакція з невеликим об'ємом ураження (абсцесом або флегмоною в межах одного клітковинного простору). Якщо за нормальних умов реактивності макроорганізму в тканини потрапляє велика кількість мікроорганізмів з високою сумарною вірулентністю, то можливе формування нормергічного типу перебігу запальної реакції, але також можливий розвиток гіперергічного типу відповіді. Всі інші варіанти взаємодії незміненої реактивності організму і бактеріальних агентів виражаються переважно в нормергічній запальній реакції.

При невеликій кількості маловірулентних мікроорганізмів і нормальній реактивності, як правило, нагноєння не відбувається, і запалення мимовільно ліквідується на стадії інфільтрації. При підвищеній реактивності організму (посилення багатьох параметрів реактивності) потрапляння в тканини великої кількості мікроорганізмів з високим сумарним ступенем вірулентності сприяє формуванню гіперергічної запальної реакції з великою площею поширення і схильністю до розвитку важких ускладнень. При цьому може настати швидке виснаження імунної системи, що призводить до анергії аж до паралічу окремих ланок захисту. У таких випадках може також розвиватися септичний стан, обумовлений генералізацією інфекції. Поєднання гіперреактивності імуноваріанта з надходженням в тканини двох і більше видів високовірулентних мікроорганізмів може призводити до формування гіперергічної запальної реакції. При цьому в клінічній картині можуть проявлятися ознаки, характерні для тієї чи іншої групи збудників (запах ароматичний – ентеробактерії, черемхи – синьогнійна паличка, гнилісний – кластридіальна мікрофлора, мускусний – бактероїдна група і т. д.). На тлі адекватного лікування запальна реакція швидко набуває характеру нормергічної. Можливо також і початкове формування нормергічного запалення. Якщо ж у осіб з підвищеною реактивністю організму в тканини потрапляє незначна кількість низьковірулентних мікроорганізмів, то запалення може або швидко завершитися на стадії інфільтрації, або зовсім не проявитися клінічно, оскільки мікроорганізми швидко інактивуються і елімінуються.

ІМУНОДЕФІЦИТНІ СТАНИ В СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Імунодефіцитні (імунокомпроментовані) стани – субклінічні й клінічні стани, що розвиваються внаслідок вроджених або набутих дефектів імунної системи.

За останню чверть ХХ ст. спостерігалось драматичне збільшення імунокомпроментованих хворих у всіх країнах світу. Раніше це було пов'язано з наслідками несприятливої екології внаслідок з діяльності людини (радіаційного, хімічного та інших факторів), жорсткими медичними методами при лікуванні пухлин, захворювань крові, при трансплантації і т. п. (використання променевої терапії, глюкокортикоїдів, цитостатиків та інших лікарських засобів, що пригнічують імунітет). У даний час важкі імунні дефекти все більше обумовлені вірусними інфекціями, викликаними ВІЛ, вірусами групи герпесу та ін.

Таким чином, основні групи імунодефіцитів – особи з трансплантатами органів і ті, що отримують імуносупресивну терапію, а також ВІЛ-інфіковані, герпесінфіковані та хворі на хронічні вірусні захворювання.

Групу набутих імунодефіцитів можна охарактеризувати в основному як імунодефіцити Т-системи. Інші стани рідше зустрічаються, проте в клінічній практиці, особливо в педіатрії, можна зустрітися з проявами різних імунних дефектів, включаючи дефекти В-лімфоцитів, нейтрофілів, синтезу імуноглобулінів, системи комплементу та іншими, які зазвичай генетично детерміновані і називаються вродженими імунодефіцитами.

Т-лімфоцити (CD4) активують В-лімфоцити (CD21), які формуються в кістковому мозку і трансформуються в плазмоцити, які продукують антитіла. Лімфоцити беруть участь також в реакціях гіперчутливості уповільненого типу, алергічних реакціях, реакціях відторгнення трансплантата.

Всі перераховані клітини відіграють важливу роль у захисті організму від патогенного впливу резидентної мікрофлори, включно з представниками грибів, найпростіших і вірусів. Однак цим переліком багатоланцюгова клітинна популяція імунної системи людини не вичерпується.

При ВІЛ-інфекції зниження кількості CD4-лімфоцитів обумовлено ураженням вірусами клітин, що мають цей маркер. Однак слід враховувати, що рецептор CD4, поряд з Т-лімфоцитами і Т-хелперами, має деякі клітини нервової системи, ендотелій судин і макрофаги, що знаходяться в ротовій порожнині. Сукупністю ураження цих клітин визначається патогенез імунологічних порушень. Крім того, деякі антигени ВІЛ специфічно взаємодіють з мембранним маркером клітин людини – CD95, або "білком смерті". Він називається так, оскільки при його активації починається процес апоптоза – програмованої загибелі

клітини. Це також призводить до різкого зниження клітинної маси імунної системи і організму в цілому.

Власне синдром набутого імунodefіциту (СНІД) як заключна стадія ВІЛ-інфекції виникає, перш за все, коли ВІЛ призводить до різкого зниження кількості клітин Т-хелперів (CD4-лімфоцитів). Критичним рівнем є зниження CD4-лімфоцитів менше 200 клітин в 1 мл. Ступінь імунodefіциту визначається залежно від абсолютного числа лімфоцитів (абсолютних лімфоцитів – $1,4\text{--}3,2 \times 10^9/\text{л}$):

1-й – мінімум (ID-1) – абсолютна кількість лімфоцитів становить $1,4\text{--}1,2 \times 10^9/\text{л}$, лабораторні показники знижені на 15–30 % середньої нормативної кількості. Клінічно імунний дефіцит не проявляється (офсетна форма).

2-й – середній (ID-2) – абсолютна кількість лімфоцитів становить $1,1\text{--}0,9 \times 10^9/\text{л}$, лабораторні показники знижені на 35–55 % середнього нормального значення. Клінічно імунodefіцит може виявлятися один або в комбінації декількох клінічних синдромів, мати підгострий або хронічний клінічний перебіг.

3-й – високий (ID-3) – абсолютна кількість лімфоцитів менше $0,9 \times 10^9/\text{л}$, лабораторні параметри зменшилися на більше ніж 55 % середньої норми. Клінічно важкий імунodefіцит – виявляються клінічні симптоми [13].

Більшість імунокомпроментованих хворих схильні до інфекцій, що викликаються мікроорганізмами, які в літературі часто називають умовно-патогенними і активуються при імунodefіцитах. Такі інфекції, як уже зазначалося, є опортуністичними.

Перші прояви опортуністичних інфекцій у пацієнтів з імунodefіцитами, у тому числі при СНІДі, зазвичай спостерігаються в ротовій порожнині. У цих випадках захворювання ротової порожнини схильні до рецидивів, затяжного, важкого перебігу, нерідко стійкі до лікування і можуть поширюватися, набуваючи системного характеру.

Лікарі-стоматологи повинні вміти розпізнавати пов'язані з ВІЛ стоматологічні захворювання і забезпечувати належне лікування і направлення пацієнтів до відповідних фахівців. У цей час відомо, що імунodefіцитна дія вірусної інфекції проявляється змінами на слизовій оболонці ротової порожнини (61–67,1 %), в пародонті, а можливо, і в твердих тканинах зуба. Найчастіше диференційна діагностика подібної патології може бути проведена на підставі візуального огляду і клінічних особливостей перебігу захворювання.

Розвиток патології безпосередньо пов'язаний зі зменшенням кількості CD4-клітин і збільшенням вірусного навантаження і є незалежним індикатором прогресування ВІЛ-інфекції. У осіб з невідомим статусом ВІЛ подібні прояви в ротовій порожнині можуть служити ознакою можливої наявності ВІЛ-інфекції, хоча самі по собі вони не є діагнос-

тичним критерієм. Пов'язана з ВІЛ патологія ротової порожнини присутня у 30–80 % ВІЛ-інфікованих осіб. У ВІЛ-позитивних пацієнтів, що не піддаються лікуванню, наявність певних проявів такого роду в ротовій порожнині може служити ознакою прогресування захворювання. Слід також зазначити, що у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які приймають антиретровірусні препарати, наявність тих чи інших проявів такого роду в ротовій порожнині може означати підвищення рівня ВІЛ в крові. Послідовність огляду пацієнта лікарем-стоматологом для виявлення клінічних симптомів ВІЛ-інфекції має велике значення, оскільки патологічні зміни на слизовій оболонці ротової порожнини виникають раніше, і їх виявлення відіграє вирішальну роль у своєчасній постановці діагнозу.

Прояв певної патології в ротовій порожнині може не тільки вказати на наявність ВІЛ-інфекції, ряд уражень також є ранніми клінічними маркерами інфекції, а деякі можуть передбачити перехід від носійства ВІЛ до синдрому імунодефіциту (СНІДу). Ураження в ротовій порожнині є найбільш ранніми і важливими індикаторами ВІЛ-інфекції. Ураження ротової порожнини і слизових оболонок у хворих на ВІЛ-інфекцію перш за все пов'язані з розвитком так званих вторинних захворювань – опортуністичних інфекцій і пухлин, характерних для імунодефіцитних станів.

Виділено 3 групи подібних уражень:

- ураження ротової порожнини, часто пов'язані з ВІЛ-інфекцією: кандидоз, у тому числі ангулярний хейліт, волосиста лейкоплакія, ВІЛ-гінгівіт, ВІЛ-періодонтит (генералізований пародонтит), саркома Капоші, неходжкінська лімфома;
- ураження, рідше пов'язані з ВІЛ-інфекцією (наприклад, атипічні виразки, захворювання слинних залоз);
- ураження, які можуть бути пов'язані з ВІЛ-інфекцією, бактеріальні інфекції (виключаючи гінгівіт/негенералізовані форми пародонтиту) [12].

ЗАХВОРЮВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ З УРАЖЕННЯМ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Приблизно кожен другий пацієнт на стоматологічному прийомі може бути носієм у ротовій порожнині патогенних коків – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*. Вони можуть викликати у лікаря різні респіраторні захворювання, а також запальний процес при травмі рук бором або колотій рані. З огляду на те, що багато стафілококів та інших коків є антибіотикорезистентними, потрапляння цих мікроорганізмів може утруднити процес лікування. Крім того, ряд видів бактерій є безумовними патогенами. До них від-

носяться збудники скарлатини, гонококового стоматиту, дифтерії, лістеріозу, туберкульозу, лепри, сифілісу.

Стоматит – запалення слизової оболонки ротової порожнини, яке може розвиватися як первинне інфекційне захворювання або як вторинний опортуністичний процес.

Відповідно, всі стоматити можна розділити на інфекційні, що викликаються патогенними мікроорганізмами, і опортуністичні, що підтримуються резидентною мікрофлорою після первинної дії уражаючих факторів екзогенної або ендогенної природи.

Відповідно до Міжнародної класифікації стоматологічних хвороб МКБ-С-3 на основі МКБ-10, стоматити відносяться до розділу "хвороби органів травлення", блоку "Хвороби ротової порожнини, слинних залоз і щелеп", коду K12" Стоматит і родинні ураження".

Етіологія і патогенез. Збудниками є представники резидентної анаеробної і факультативно-анаеробної мікрофлори ротової порожнини, рідше – патогенні мікроорганізми різних таксономічних груп. Це визначає поліморфізм клінічних проявів і перебігу стоматитів.

На слизовій оболонці ротової порожнини при інфікуванні часто розвиваються вірусні захворювання, бактеріальні інфекції, у тому числі й важкі, такі, як виразково-некротичний стоматит Венсана, мікози та локальні прояви венеричних захворювань.

У значної частини пацієнтів ураження слизової оболонки ротової порожнини може домінувати в клінічній картині інфекційного захворювання, і тому такі пацієнти зазвичай звертаються за медичною допомогою в стоматологічні установи (наприклад, герметичні ураження, виразкові і виразково-некротичні гінгівостоматити). При інших же захворюваннях загальносоматичне лікування є провідним (наприклад, при кору, скарлатині, сифілісі, туберкульозі, лепрі та ін.) і відноситься до компетенції лікарів інших спеціальностей (педіатрів, терапевтів, інфекціоністів).

Клінічна картина. Опортуністичні стоматити (нерідко в літературі використовується не зовсім точний термін "неспецифічні") є послідовністю дії первинних факторів екзогенного або ендогенного характеру. Зазвичай це гострі або хронічні травми, результати фізичних або хімічних факторів або ускладнення інфекційних чи соматичних захворювань, гормональні та обмінні порушення, різні дистрофічні процеси в організмі, які супроводжуються активізацією представників власної резидентної мікрофлори.

При поверхневих **катаральних стоматитах** зазвичай виявляють грампозитивні аеробні коки і палички, при глибоких стоматитах, які характеризуються переважанням альтерації і виразково некротичних

процесів, визначається строго анаеробна грамнегативна мікрофлора (фузобактерії, бактероїди, покручені форми), а також пептострептококи. Опортуністичні стоматити поєднуються з шкірними ураженнями або бувають ізольованими.

Залишається відкритим питання про етіологію **хронічного рецидивуючого (поворотного) афтозного стоматиту** (код за МКХ-10 – K12.0 "Рецидивуючі афти ротової порожнини"), що характеризується тривалим рецидивуючим перебігом запального процесу на слизовій оболонці ротової порожнини з періодичними ремісіями і загостреннями. Останні супроводжуються появою характерних афт різного розміру і форми. З одного боку, розвиток хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту пов'язують з дією екзогенних інфекційних чинників: вірусів, стрептококів ротової порожнини, L-форм бактерій, з іншого – з ендогенними факторами, зокрема, з гормональними змінами, супроводжуються стресовими ситуаціями, аутоімунними процесами, сенсibiliзацією організму і т. д.

Провідне місце відводиться інфекційно-алергічним механізмам. Клінічно процес починається з появи ділянки гіперемії, на якій виникає афта і покривається сіруватим нальотом. Найчастіше афти локалізуються в ділянці перехідної складки, на бічній поверхні язика, слизовій оболонці губ і шкiк. Характерним є відсутність ураження на піднебінні й зіві. Багато авторів виділяють фібринозну, некротичну, гландулярну, рубцюючу, деформуючу форми хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.

Рецидиви цього захворювання спостерігаються зазвичай в осінньо-зимовий період після перевантажень, перевтоми, вживання алкоголю та інфекційних вірусних захворювань. Важливим фактором у розвитку загострень є хронічна травма, наприклад, гострим краєм зуба або протеза.

Серйозним захворюванням слизової оболонки ротової порожнини, яке зустрічається досить часто, є **виразково-некротичний гінгівостоматит Венсана**. У літературі він описаний під різними назвами: виразковий стоматит, виразково-некротичний стоматит, виразково-мембранозний стоматит, фузоспірохетозний стоматит, "окопний рот", ангіна Боткіна–Симановського, ангіна Плаута–Венсана та ін.

У розвитку даної форми стоматиту важливу роль відіграють зниження активності місцевих факторів резистентності, порушення гігієни ротової порожнини, стрес, куріння, в результаті чого порушується рівновага в складі резидентної мікрофлори і відбувається розвиток дисбактеріоза. Має схильність до сезонності (осінній і весняний періоди).

Виразки можуть розташовуватися в будь-якому місці слизової оболонки ротової порожнини, найчастіше в ділянці ясен, ретромолярній ділянці (при утрудненому прорізуванні нижніх третіх молярів). Виразки болючі, з нерівними краями, дно вкрите брудно-сірим нальотом, супроводжуються неприємним запахом з рота, регіонарні лімфатичні вузли збільшені. Можуть поширюватися на всю товщу тканин з розвитком дефектів, характерних для номи.

При локалізації фузоспірохетозного процесу в ділянці мигдалин розвивається ангіна Плаута–Венсана. Виділяють виразкову і дифтероїдну форми такої ангіни.

Швидкопрогресуюча гангрена м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки (нома) частіше зустрічається у виснажених дітей, особливо після вірусних інфекцій (кору), а також на тлі різкого зниження реактивності організму в дорослих.

Виразково-некротичним ураженням нез'ясованої етіології є злоякісна (або летальна) гранульома середньої лінії. Клінічно захворювання виражається в появі великих виразок на піднебінні. У процес втягуються не тільки м'які й кісткові тканини щелепно-лицевої ділянки, а й носа з виходом уражень на поверхню обличчя і секвестрацією.

При всіх перерахованих клінічних формах захворювань превають суворі анаероби, особливо фузобактерії і покручені форми.

Діагностика і лікування. При мікроскопічному дослідженні мазків, приготовлених зі зкрібка ерозій і виразок, у великій кількості виявляються веретеноподібні палички (фузобактерії) і покручені форми – спірохети і анаеробні спірили. Саме тому захворювання даної групи отримало етіологічну назву – фузоспірохетоз, хоча при цьому виявляються також й інші анаеробні бактерії – бактероїди, превотели, пептострептококи. Лікування визначається характером збудника і глибиною дефектів імунної системи.

Гонококовий стоматит – висококонтагіозне гостре венеричне захворювання, що характеризується ураженням слизової оболонки ротової порожнини, глотки і мигдалин, що розвиваються на тлі явних або стертих клінічних ознак ураження уrogenітальних шляхів.

Етіологія. Збудник – *Neisseria gonorrhoeae* (гонокок).

Найбільш частою причиною виникнення гонококового стоматиту є орогенітальні контакти. Зазвичай гонококові стоматити поєднуються з гонореею сечостатевої системи. Однак у 1–1,5 хворих гонококові тонзиліт і фарингіт виявляються ізольовано. Вони можуть бути наслідком гонококової септицемії. Однак гонорею ротової порожнини діагностують рідко і з великими труднощами.

Клінічні прояви гонококового стоматиту не відрізняють від таких при запаленні слизової оболонки ротової порожнини іншої етіології. Інкубаційний період дуже короткий. Зазвичай перші ознаки захворю-

вання з'являються через 2 дні після зараження. На початку хворі скаржаться на сухість у роті, печіння губ, рота і язика, в подальшому – на посилене відділення слини, що містить слизисто-гнійні домішки, іноді на неприємний запах з рота.

При гонококових тонзиліті і фарингіті можливі незначний біль в ділянці зівя, помірна гіперемія, набряк слизової оболонки ротової порожнини, мигдалин і гортанної частини порожнини глотки, гортані. Найчастіше ураження локалізується на слизовій оболонці губ, рота, ясен, язика, глотки. Нерідко в процес втягуються м'яке піднебіння, піднебінний язичок і мигдалини.

Діагностика і лікування. Діагностуються гонококові стоматити тільки за допомогою бактеріологічних методів дослідження і ПЦР, орієнтовні значення має визначення антитіл за допомогою ІФА. Після лікування, яке обов'язково має включати антибактеріальну терапію за розробленими схемами, необхідно проводити триразовий контроль за вилікованими пацієнтами декількома методами.

Дифтерія – гостра бактерійна інфекція, що характеризується місцевим запальним процесом з появою типових фібринозних плівок з токсичним ураженням серцево-судинної і нервової систем.

Етіологія. Збудником дифтерії є токсигенні штами *Corynebacterium diphtheriae*.

Клінічна картина. Гостре токсичне інфекційне захворювання, що має декілька форм. Дифтерія ротоглотки протікає в трьох формах: катаральній, острівчатій і плівчастій. Дифтерія ротоглотки – найбільш поширена клінічна форма інфекції, яка спостерігається у 95–97 % хворих. При дифтерії відзначається помірна гіперемія слизової оболонки ротоглотки з ціанотичним відтінком, піднебінні мигдалики набряклі, збільшені в розмірах аж до змикання по середній лінії, поверхня їх згладжена. На мигдалинах можна бачити фібринозні плівки, які можуть бути суцільними (плівчаста форма) або у вигляді острівців (острівчата форма). При катаральній формі плівок немає.

При локалізованій формі дифтерії нальоти розташовуються тільки на мигдалинах, при поширеній – переходять з мигдалини на сусідні відділи ротоглотки, піднебінних дужок, маленький язичок. Плівки мають характерний брудно-сірий колір. Плівки знімаються шпателем (під ними виявляють поверхню, що кровоточить) і не розтираються між двома предметними скельцями (проте свіжі, навпаки, можуть легко зніматися шпателем з поверхні мигдалин, при цьому кровоточивість не визначається).

При дифтерії, особливо при токсичній формі, виражені симптоми інтоксикації: сильний головний біль, слабкість, млявість, відсутність апетиту, блідість шкірних покривів. Можливі також гугнявість голосу, нудотний, солодкуватий запах з рота і здавлене дихання, нагадує хро-

піння. Лихоманка і біль у горлі зберігаються не більше 2–3 днів, нальоти – до 7 днів. Регіонарні лімфатичні вузли ущільнені, збільшені, болючі при пальпації. При токсичній формі дифтерії спостерігається різко виражений набряк підшкірної клітковини в ділянці шиї – так званий симптом товстої шиї.

Діагностика і лікування. Для діагностики дифтерії особливо важливим і обов'язковим у всіх випадках, підозрілих на наявність цього грізного захворювання, є бактеріологічне дослідження. Хворого необхідно терміново госпіталізувати до боксированого відділення інфекційної лікарні та ввести протидифтерійну антитоксичну сироватку. Подальше лікування проводять антитоксичною сироваткою, дозу якої підбирають залежно від тяжкості захворювання, а також антибіотиками (цефалоспоринами, макролідами та ін.).

Лістеріоз – поліморфне інфекційне захворювання з перебігом у вигляді ангінозно-септичної форми або з переважним ураженням нервових тканин. Найбільш часто зустрічається у внутрішньоутробному періоді (дисемінований інфантильний лістеріоз), у новонароджених і пацієнтів з порушеннями резистентності організму.

Етіологія і патогенез. Збудники – *Listeria monocytogenes*, дрібні грампозитивні палички і кокобактерії. Вони тривало зберігаються у випорожненнях, ґрунті, зерні, в льоду, добре розмножуються при температурі холодильника (від 4 до 6 °С).

Воротами інфекції є слизова оболонка травної системи. Можливо проникнення збудника через мигдалини, про що свідчать випадки розвитку специфічного тонзиліту і ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Інкубаційний період триває 2–4 тиж.

Клінічний перебіг лістеріозу відрізняється різноманітністю (поліморфізм). Розрізняють такі форми захворювання: ангінозно-септична, окозалозиста, залозиста, нервові форми (менінгіти, менінгоенцефаліти, енцефаліти, психози), тифоподібні, лістеріоз вагітних, лістеріоз новонароджених (септичний перебіг). Симптоми з боку ротової порожнини і горла спостерігаються переважно при ангінозно-септичній формі, яка у хворих з різними імунодефіцитами часто поєднується з інфекційним мононуклеозом (реактивацією вірусу Епштейна–Барра). Основними проявами захворювання при ураженні лімфоцитарного кільця є грипоподібні симптоми, біль при ковтанні і гіперемія зів, мигдаликів, лімфаденіти і кон'юнктивіти. Відзначають ін'єкцію склер і гіперемію обличчя. Патоморфологічна основа – продуктивне запалення у вигляді множинного міліарного гранулематоза. Ангіну супроводжують модулярні фокальні абсцеси, що містять некротичні аморфні базofilні продукти розпаду і короткі грампозитивні палички – лістерії. Вогнища оточені макрофагально-лімфоцитарним валом.

Захворювання зазвичай починається гостро, з ознобом, головним болем, нудотою, блюванням. Починаючи з 1–5-го дня захворювання може з'явитися поліморфний висип, що зникає до часу закінчення гарячкового періоду.

Для діагностики використовують культуральний, серологічний (ІФА, реакція пасивної гемаглютинації) і молекулярно-біологічний методи (ПЦР). Диференційну діагностику лістеріозу проводять залежно від клінічної форми. Гострі ангінозні форми диференціюють від інфекційного мононуклеозу, інфекційної еритеми Розенберга, гострого токсоплазмозу, захворювань крові. Для лікування використовують антибіотики широкого спектра дії.

Скарлатина – гостре захворювання, що характеризується розвитком ангіни і лихоманки з характерним дрібноточковим висипом (дрібноточкова екзантема), вираженою загальною інтоксикацією, гнійно-септичними і алергічними ускладненнями.

Етіологія. Збудник – β -гемолітичний стрептокок групи А, є варіантом виду *Streptococcus pyogenes*.

Клінічна картина. Інкубаційний період триває 2–7 діб. Збудник передається з секретом слизових оболонок і носоглотки повітряно-краплинним, а також контактним шляхом. Вхідними воротами інфекції є слизова оболонка зівя і носоглотки. Особливу небезпеку в епідеміології становлять хворі на атипову форму, що протікає у вигляді катаральної або лакунарної ангіни. У хворого на скарлатину виявляється яскрава, з чіткими межами гіперемія мигдалин, слизистих оболонок дужок, язичка, м'якого піднебіння і задньої стінки глотки. На слизовій оболонці м'якого піднебіння визначається точкова енантема. Для важкої форми скарлатини (при несвоєчасному призначенні антибіотиків) – типові некрози в ділянці мигдалин, які виявляються у деяких хворих на 3–4-у добу. Некротична ангіна – характерна ознака септичної форми скарлатини.

На 2–3-ю добу захворювання на шкірі з'являється яскраво-рожевий або червоний дрібний висип, язик обкладений білим нальотом, через 3–4 доби очищається, набуває вигляду малинового, на фоні гіперемованої слизової оболонки виступають гіперплазовані сосочки. Лімфаденіт визначається з першого дня захворювання. Відмінними ознаками скарлатини є: ангіна, типовий висип на згині тильних поверхонь верхніх (особливо на передпліччях) і нижніх кінцівок, лихоманка. Через 10 діб зміни в порожнині рота проходять.

Діагностика і лікування. Діагноз зазвичай ставлять на основі клінічного обстеження: різко позитивні проби на С-реактивний білок, серологічні реакції (мікропреципітації, реакція пасивної гемаглютинації) на антитіла – антистрептолізин-О, антистрептокінази, антистрептогіалуронідазу. Як засіб для антибактеріальної терапії використовують

β -лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини). Слід враховувати зростання кількості стійких штамів стрептококів до традиційного застосування пеніцилінів.

Сифіліс – хронічне венеричне захворювання з циклічним перебігом, яке спричиняється *T. pallidum*, що характеризується різними клінічними проявами на слизовій оболонці ротової порожнини, поступовим розвитком гумозних вогнищ у м'яких і кісткових тканинах, ураженням периферичної нервової системи, судин і внутрішніх органів.

Етіологія. Збудник сифілісу – *T. pallidum*, відноситься до роду *Трепонета*. Збудник має 8–14 рівномірних завитків, обумовлений ними руховий і структурний апарат клітини: 3–6 зовнішніх периплазматичних фібрил, що відходять від кінцевих блефаропласт і обвивають клітину в зустрічному напрямку, і внутрішніх фібрил, розташованих усередині цитоплазматичного циліндра і прикріплених до цитоплазматичної мембрани під кутом.

З огляду на поширеність даної патології в даний час і поліморфізм клінічної картини для лікарів-стоматологів значний інтерес становлять маніфестні форми ураження слизової оболонки ротової порожнини, які істотно розрізняються залежно від стадії розвитку сифілітичної інфекції.

Первинний сифіліс. У місцях первинного впровадження блідої трепонеми через 2–4 тиж в порожнині рота з'являється твердий шанкр. Він може визначатися на червоній облямівці слизової оболонки губ, в кутах рота, на язиці, яснах, слизовій оболонці щік і на мигдалинах.

Розвиток шанкра починається з обмеженого почервоніння слизової оболонки, що переходить в ущільнення розміром 2×3 см з інфільтрацією тканин. Зрілий шанкр підноситься над слизовою оболонкою, утворюючи хрящоподібне ущільнення, безболісне при пальпації, з ерозією на поверхні, без кірочок і нальоту. Пізніше на тлі травмування шанкра приєднується вторинна інфекція: ерозія шанкра поглиблюється, перетворюється на виразку з руйнуванням більшої частини інфільтрату з брудно-сірим некротичним нальотом. На губах і язиці шанкр, як правило, округлої форми, з різною локалізацією, в кутку рота частіше у вигляді кровоточивої інфільтраційної тріщини; на яснах первинна сифілома завжди одиночна. Для мигдалин характерно одностороннє ураження з ерозивною, виразковою або ангіноподібною формою. В цьому випадку також можлива поява декількох дрібних виразок без вираженого інфільтрату, схожого з травматичними ерозіями вставних щелеп. Важливою ознакою даного інфекційного ураження є збільшення регіонарного лімфатичного вузла або групи лімфатичних вузлів (регіонарна лімфаденопатія).

Лабораторні дослідження. Діагноз у цей період захворювання ставлять на підставі дослідження за допомогою темнопольної мікроскопії тканинного виділення з дна виразки або ерозії, а також пунктату з регіонарного лімфатичного вузла на наявність у матеріалі збудника *T. pallidum*. Крім того, на цьому етапі для діагностики захворювання застосовують метод ПЦР з використанням виділень з шанкра. Позитивними серологічні реакції на сифіліс стають через 2–3 тиж після клінічних проявів захворювання.

Вторинний сифіліс. У порожнині рота вторинний свіжий і рецидивний сифіліс зустрічаються в 50–55 % випадків захворювань і клінічно проявляються у вигляді папул і роzeол. Більш часто папульозні висипання виявляють на губах, яснах, дужках м'якого піднебіння, мигдаликах і язичці. Вони підносяться над слизовою оболонкою, мають на поверхні білувато-сірий наліт, а по периферії – щільний інфільтрат синюшно-червоного кольору. По периферії папули можуть зливатися, утворюючи бляшки, значно ущільнюючи при ураженні м'якого піднебіння, піднебіння і язичка. На яснах папули розташовані у формі дуги, інфільтруючи ясна і міжзубні сосочки, які піддаються ерозії і виразці. На губах поява папул супроводжується набряком і ущільненням, в кутах губ утворюються масивні, болючі інфільтрати з глибокими тріщинами. Язиком ураження не підносяться, сосочки язика в ділянці папули зникають, утворюючи яскраво-червону, блискучу гладку поверхню, різко відрізняється від неушкодженої поверхні язика – симптом скошеного лугу, або географічний язик. Сифілітичні бляшки визначаються в будь-якій частині слизової оболонки ротової порожнини. Їх еродований і глибший розпад призводить до появи виразково-папульозної сифіломи, якщо він, як правило, сполучається з вторинною інфекцією з характерним гнійним нальотом і вираженим запальним процесом на мигдаликах. Вторинні сифіліди називають сифілітичною папульозною ангіною.

Сифілітичні роzeоли зустрічаються в порожнині рота у вигляді чітко виділених яскраво-червоних плям, які можуть зливатися. На мигдаликах вони проявляються як еритоматозна сифілітична ангіна. Еритеми можуть виникнути також при рецидивному сифілісі, але з менш вираженими запальними процесами. Роzeоли не викликають проявів болючості, температурної реакції, інтоксикації, зберігаються в порожнині рота без лікування, не змінюючись протягом місяця і більше. Вторинні сифіліди ротової порожнини при сифілісі найбільш заразні. На них припадає значний відсоток зараження цією інфекцією.

Лабораторні дослідження. Для діагностики сифілісу в цей період захворювання можуть використовуватися темнопольна мікроскопія і постановка ПЦР з матеріалом, з виділень папул і роzeол. Всі неспецифічні (реакції Вассермана, мікропреципітації) і специфічні (реакції зв'язування комплементу, імунофлуоресценції, іммобілізації блідих

трепонем, ІФА, реакція непрямой гемаглютинації) серологічні реакції на сифіліс різко позитивні.

Третинний сифіліс. Дана форма сифілісу проявляється в порожнині рота у вигляді горбків і гуми. Бугорковий сифіліс найчастіше спостерігається на губах, де бугорки розташовуються групами, мають синюшно-червоний колір, безболісні. Горбки швидко розпадаються, утворюючи глибокі виразки з рівними краями, після загоєння яких залишаються рубці, що зберігаються протягом всього подальшого життя хворого.

Гумозні ураження в порожнині рота можуть бути одиничними і множинними, а за розмірами – від горіха (3×3 см) до голубиноного яйця (5×4 см). На даній стадії захворювання уражаються плоскі кістки піднебіння, що без лікування може призводити до секвестрації твердого піднебіння. Розпад гум призводить до утворення фістул і виразок, що мають інфільтровані гладкі краї з грануляціями синюшно-червоного кольору. Руйнування твердого та м'якого піднебіння, ураження губ і язика ізольованими гумами з розвитком інфільтрату і склерозного глоситу не супроводжується болючими проявами. Завершується процес розпадом гум.

Лабораторні дослідження. Лабораторну діагностику третинного сифілісу проводять на основі гістологічних досліджень. Серологічні реакції на сифіліс на даному етапі захворювання в 40–60 % випадків можуть бути негативними.

Природжений сифіліс. При ранньому природженому сифілісі у дітей грудного віку прояви захворювання в ротовій порожнині можуть становити до 30 % випадків. Сифіліди мають папули (як при вторинному сифілісі дорослих) з дифузною інфільтрацією шкіри та слизової оболонки. Найбільш часто уражається з наступним утворенням лінійних рубців червона облямівка губ, слизова оболонка губ і щік, кути рота. При глибоких тріщинах рубці зберігаються протягом усього життя новонародженого.

Лабораторні дослідження. Лабораторну діагностику природженого сифілісу проводять тими ж методами, що і при вторинному сифілісі у дорослих.

Хвороба Лайма (кліщовий іксодовий бореліоз, лаймобореліоз).

Збудниками даного захворювання є *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii* та ін. – більше 10 близьких видів борелій, що циркулюють в осередках різних країн і передаються іксодовими кліщами.

Етіологія. Дане захворювання відноситься до хронічної рецидивуючої трансмісивної природно-осередкової інфекції з локальними (блукаючі еритеми) і дисемінованими формами ураження органів і систем хворого.

Збудник *B. burgdorferi* в 1975 р. був виділений від дітей, хворих на артрит, в м. Лайм (США), а в 1981–1982 рр. його виділив У. Бургдофер з іксодових кліщів, що дозволило визначити природу захворювання.

B. burgdorferi – найбільша борелія, досягає $0,2\text{--}0,3 \times 20\text{--}30$ мкм. Всі збудники за морфологічними, тинкторіальними і культуральними властивостям відповідають роду борелій. Матеріал для досліджень добре виділяється від кліщів, рідко з матеріалу від хворих людей (кров, лімфа).

Епідеміологія. Збудників кліщових іксодових бореліозів у природі знаходять у птахів, гризунів, оленів, собак, коней та інших свійських і диких тварин. Передається захворювання до людини через укуси кліщів роду *Ixodes* в місцях їх циркулювання на території Північної Америки, в Австралії, Євразії (в Росії зареєстровано понад 50 ендемічних вогнищ). Сприйнятливість людини до бореліозу даного виду висока, випадків зараження від хворої людини здорових людей не відмічено.

Антигенна структура. Як і всі борелії, збудники хвороби Лайма мають складну антигенну структуру. Специфічні антигени фібрилярного апарату (41 кДа) і цитоплазматичного циліндра (93 кДа), а також антитіла до клітин борелій, що розпалися, не захищають від розвитку захворювання.

У зовнішній оболонці борелій виявлені ліпідомодифіковані інтегральні білки (Osp – Outer surface protein), представлені А-, В-, С-, D-, Е-, F-антигенними детермінантами і володіють проєктивною активністю. Їх синтез забезпечує генетичний апарат плазмід борелій, причому антиген OspA – видоспецифічний, має 7 сероварів і переважає у кліщів і людини на пізніх стадіях захворювання, а антиген OspB визначається у тих же джерел на ранніх стадіях захворювання.

Фактори патогенності. А-, В-, С-, D-, Е-, F-білки зовнішньої оболонки ("чохла") забезпечують прикріплення, проникнення і розмноження збудника в клітинах хазяїна. Ураження макрофагів індукує синтез білка – інтерлейкіну-1, що викликає запалення. Пізніше OspA-білки і білки теплового шоку, синтезовані при температурі 37 °С і вище, за структурою і молекулярною масою ідентичні таким у людини. Встановлено, що саме їм належить провідне місце в імунопатологічних реакціях в організмі хворих.

Патогенез і клінічна картина. Після укусу кліща збудники перебувають у місці проникнення. Потім за допомогою лімфогенної і гематогенної дисемінації вони потрапляють в органи і тканини з відповідними клінічними проявами і супроводжуються імунопатологічними і аутоімунними процесами.

Інкубаційний період складає 3–32 діб від моменту укусу кліща. На місці укусу утворюється папула, поява якої збігається з початком захворювання, яка потім переходить у кільцеподібну еритему. Розвивається лімфаденіт, і в різних ділянках шкіри з'являються блукаючі

(мігруючі) еритеми з проявом грипоподібної симптоматики, а також висипання на слизовій оболонці ротової порожнини (енантема).

На другій стадії захворювання мають місце клінічні прояви доброякісних уражень у серці (міокардит) і центральній нервовій системі (асептичний менінгіт, мононеврити).

На третій стадії – через кілька місяців – розвиваються артрити великих суглобів з аутоімунними реакціями.

Перебіг захворювання частіше доброякісний, прогноз – відносно сприятливий.

Імунітет: гуморальний, видоспецифічний.

Лабораторна діагностика. Як і при всіх бореліозах, застосовують бактеріоскопічний метод. Досліджують матеріал від хворого з біоптатів шкіри (на 1-й стадії захворювання), спинномозкову рідину і пунктати з суглобів (на 2-й і 3-й стадії). Визначення специфічних антитіл серологічними методами проводять з 3–6-го тижня захворювання, використовуючи непрямую реакцію імунофлуоресценції та ІФА зі специфічними антигенами, а постановку ПЦР для визначення наявності генетичних детермінант боррелій – на 2–3-й стадії захворювання (за клінічними показаннями).

Лікування і профілактика. При терапії кліщових іксодових бореліозів використовують антибіотики тетрациклінового і пеніцилінового ряду. На пізніх стадіях захворювання при неефективності проведеної терапії збільшують дозу або змінюють використовуваний антибіотик. Специфічної профілактики немає. Неспецифічна профілактика – попередження укусу кліщів (боротьба з кліщами, спецодяг).

Лептоспірози. Лептоспіри (від грец. leptos – тонкий і speira – спіраль) представлені великою кількістю сапрофітних груп, що вільно живуть у водоймах і вологому ґрунті, морфологічно не вирізняються від патогенних груп, об'єднаних в рід *Leptospira*. Єдиний вид *L. interrogans* (відкритий японськими бактеріологами Inada R. та Ido J. в 1915 р.) включає більше 200 сероварів, об'єднаних в 27 серогруп, багато з яких є причиною захворювань у людини і тварин.

Збудник *L. interrogans* викликає гостру природно-осередкову зооантропонозну інфекцію, яка характеризується хвилеподібною лихоманкою, симптомами загальної інтоксикації, геморагічного синдрому, ураженнями нирок, печінки, серцево-судинної і нервової систем.

Етіологія. Клітини лептоспір – спіралеподібні мікроорганізми розміром 0,07–0,15 × 6–24 мкм, представлені двома осьовими нитками (фібрилами), що відходять по одній від субтермінальних гранул назустріч одна одній, обвиваючи цитоплазматичний циліндр клітини, як мотузка, утворюючи при цьому 18–30 первинних завитків. Вторинні завитки надають клітинам С- і S-образні форми.

Скорочення фібрил забезпечує згинальні, обертальні і ковзаючі рухи, що спостерігаються при темнопольній мікроскопії. Лептоспіри за Романовським-Гімзою забарвлюються в блідо-рожевий колір.

Лептоспіри – факультативні анаероби, хемоорганотрофи, які вимагають при вирощуванні додавання в живильне середовище сироватки крові тварин. Оптимальний ріст клітин лептоспір спостерігається при температурі 28–30 °С через 5–7 діб, розмножуються клітини поперечним поділом, здатні утворювати зернисті (гранулярні) форми життя. Культури збудників на рідких живильних середовищах викликають помутніння середовища.

Епідеміологія. Лептоспірози відносяться до природно-вогнищевих зоонозних інфекцій. Джерелами захворювання є понад 100 видів диких і свійських тварин. Хронічними формами лептоспірозу найбільш часто хворіють миші, полівки, піщанки, шури і хом'яки, які виділяють із сечею в навколишнє середовище і водні джерела збудників, що призводить до контакту з ними свійських тварин і людини. Для людини джерелом захворювання можуть стати інфікована лептоспірозом вода, ґрунт, предмети побуту, продукти харчування, домашні тварини, гризуни.

Лептоспіри чутливі до нагрівання (температура 56 °С вбиває їх через 30 хв, а кип'ятіння – миттєво), підвищеної кислотності середовища, висихання і дезінфікуючих речовин. У водоймах вони зберігаються понад 30 днів, у вологих лужних ґрунтах – до 3 міс, в зволужених харчових продуктах – до 5 діб, стійкі до низьких температур і заморожування.

Антигенна структура. Лептоспіри мають загальний родовий антиген білкової природи. Таксоном в антигенному складі є серовари, об'єднані в серогрупи (> 27 серогруп). Антигенні варіанти клітин ліпополісахаридної природи виявляють у реакції лізис-аглютинації за допомогою темнопольної мікроскопії і прямої реакції імуофлуоресценції з діагностичними сироватками.

Патогенез і клінічні форми захворювання. Через високу інвазивність збудники проникають в організм хворого через шкіру, слизові оболонки, травну систему і далі – в лімфатичні судини і кров'яне русло. Внаслідок цього вони розносяться в усі органи і тканини, включаючи центральну нервову систему, уражаючи клітини ендотелію судин.

Інкубаційний період складає 7–10 діб. Гострі клінічні прояви збігаються з виходом збудників з тканин у кров і характеризуються ознобом, високою температурою тіла, головними і м'язовими болями, висипаннями на шкірі та слизовій оболонці, диспептичними явищами, менингеальним синдромом з наростаючою нирковою (при безжовтушній формі хвороби) або печінкової (при жовтушній формі захворювання) недостатністю. Летальність при важких формах лептоспірозу становить від 3 до 30 %.

Імунітет. З 8–10-го дня захворювання в сироватці крові хворих з'являються специфічні антитіла: аглютиніни, лізин, комплемент зв'язуючі антитіла, що зберігаються довгі роки. Перенесене захворювання супроводжується розвитком стійкого типоспецифічного, переважно гуморального імунітету.

Мікробіологічна діагностика. Роботу зі збудниками лептоспірозу проводять у спеціальних лабораторіях. Досліджуваний матеріал включає сечу, цитратну кров, сироватку крові, спинномозкову рідину, тканини трупів.

Мікроскопічний метод дослідження використовують для визначення живих збудників у досліджуваному матеріалі за допомогою темнопольного мікроскопа і фарбування мазків за Грамом і Романовським-Гімзою.

Бактеріологічний метод виявлення лептоспір заснований на посіві досліджуваного матеріалу на рідкі і напіврідкі живильні середовища з ідентифікацією виділених чистих культур з типовими сироватками в мікрореакції лізис-аглютинації з урахуванням результатів у темнопольному мікроскопі.

При біологічному методі досліджуваний матеріал вводять внутрішньочеревинно кроликам або хом'якам. Наявність лептоспір в крові і ексудаті визначають на 2–4-й день після зараження тварин, а у всіх їх органах (в геморагічних осередках) – після їх загибелі (на 10–14-у добу).

Серологічний метод включає дослідження парних сироваток крові хворих зі стандартними культурами лептоспір в мікрореакції лізис-аглютинації, а також в реакції пасивної гемаглютинації і ІФА з антигенами лептоспір.

Виділення збудників із рідких середовищ (водойм, молока та ін.) проводять за допомогою діагностичних антитільних магнієвих сорбентів, що зв'язують лептоспіри. Подальше вивчення збагаченого матеріалу на наявність у ньому збудника проводять методами, вказаними вище.

Лікування і профілактика. Для специфічного лікування лептоспірозу застосовують антилептоспірозний полівалентний γ -глобулін, що отримується з крові гіперімунізованих волів. Антибіотикотерапію проводять препаратами пеніциліну і тетрациклінового ряду.

В епідеміологічних осередках для специфічної профілактики лептоспірозу у людей і тварин використовують концентровану полівалентну стандартизовану інактивовану вакцину. Профілактичні заходи: контроль за вакцинацією худоби, водойм на наявність лептоспір, боротьба з гризунами.

Туберкульоз – хронічне інфекційне захворювання, що характеризується наявністю запальних і деструктивних змін у тканинах і органах з формуванням специфічних вогнищ продуктивного запалення.

Етіологія і патогенез. Основний збудник – *Mycobacterium tuberculosis*, набагато рідше – *M. bovis*, *M. africanum*.

У ротовій порожнині туберкульоз розвивається рідко, оскільки слизова оболонка малосприйнятлива до мікобактерій туберкульозу. Збудник може потрапляти в слизову оболонку ротової порожнини як ендогенним (гематогенним, лімфогенним), так і екзогенним (з мокротинням) шляхом ї, як правило, гине. На слизових оболонках ротової порожнини, гортані утворюються специфічні вогнища запалення.

Первинний туберкульоз (первинний туберкульозний комплекс) у ротовій порожнині дорослих людей практично не розвивається. Вторинний туберкульоз слизової оболонки ротової порожнини як наслідок туберкульозу легень або шкіри зустрічається головним чином у двох формах – туберкульозного вовчача і міліарно-виразкового туберкульозу. Надзвичайно рідко спостерігається коліквативний туберкульоз (скрофулодерма).

Клінічна форма захворювання залежить від ряду факторів: загального перебігу туберкульозного процесу, імунологічного стану організму, нервово-ендокринних розладів, характеру харчування та ін.

Первинним туберкульозом слизової оболонки ротової порожнини (первинним туберкульозним комплексом) частіше хворіють маленькі діти.

Ураження слизової оболонки ротової порожнини можливо тільки за умови її пошкодження. На місці проникнення інфекції виникає інфільтрат без гострих запальних явищ, який через 8–10 днів виразковується. Поява виразки (частіше на язиці, яснах) губах, супроводжується збільшенням підщелепних лімфатичних вузлів. Виразки збільшуються до діаметра 1–1,5 см, дно і краї їх ущільнені, покриті брудно-сірим нальотом. Реакція Манту стає позитивною через 2–4 тиж після початку захворювання.

Вторинний туберкульоз слизової оболонки ротової порожнини виникає як наслідок туберкульозу легень або шкіри.

Туберкульозний вовчак (*lupus vulgaris*) – найбільш часте туберкульозне захворювання щелепно-лицевої ділянки, що виникає у людей з гарною реактивністю по відношенню до збудника. Воно уражає переважно шкіру обличчя. Нерідко з шкіри носа процес переходить на шкіру верхньої губи, червону облямівку губ і слизову оболонку ротової порожнини, де частіше уражаються верхня губа, ясна і альвеолярний відросток верхньої щелепи в ділянці фронтальних зубів, а також тверде і м'яке піднебіння. Може виникати і обмежене ураження червоної облямівки верхньої губи.

Вовчаковий процес тільки на слизовій оболонці ротової порожнини зустрічається рідше. Найбільш часта локалізація туберкульозного вовчача в порожнині рота – верхня губа, ясна і альвеолярний відросток верхньої щелепи в ділянці фронтальних зубів, тверде і м'яке піднебін-

ня. Первинний елемент ураження – специфічний туберкульозний бугорок (люпома), м'який, червоного або жовто-червоного кольору, діаметром 1–3 мм. Горбки розташовуються групами. Вони ростуть по периферії вогнища, а в його центрі легко руйнуються, що призводить до появи виразок з м'якими, малоболючими набряклими краями. Все вогнище ураження має вигляд поверхневої виразки, покритої яскраво- або жовто-червоними чистими або з жовтуватим нальотом папіломатозними розростаннями, які легко кровоточать, що нагадують малину. Кісткова тканина міжзубних перегородок руйнується, зуби стають рухливими і випадають. Уражена губа сильно набрякає, збільшується в розмірі, покривається рясними кров'янисто-гнійними кірками, після видалення яких оголюються виразки. Виникають болючі тріщини на губах.

Диференційну діагностику проводять з сифілітичним процесом III стадії, пухлиною, червоним вовчаком.

Міліарно-виразковий туберкульоз розвивається на слизовій оболонці рота в результаті проникнення бацил Коха з відкритих вогнищ інфекції, найчастіше з легень, при важкому прогресуючому перебігу процесу. Реактивність до збудника у таких осіб знижена. Мікобактерії туберкульозу, виділяючись у значній кількості з мокротинням, проникають в слизову оболонку в місцях травм, де розвиваються типові туберкульозні горбки, після розпаду яких у центрі вогнища утворюється виразка. Саме тому виразки локалізуються найчастіше в місцях великих травм: на слизовій оболонці щік по лінії змикання зубів, спинки і бічних поверхнях язика, м'якому піднебінні. Зазвичай формуються 1–3 виразки. Спочатку утворюється невелика, дуже болюча виразка, яка росте по периферії. Виразка зазвичай неглибока, з нерівними, підритими краями. Дно має тернисту будову із-за нерозпавшихся горбків. Виразка покрита сірувато-жовтим нальотом. Навколо виразки можна виявити дрібні абсцеси – зерна Треля. При тривалому існуванні краї і дно виразки ущільнюються. На язиці і перехідній складці виразки можуть набувати щільної форми, коли дно виразки більше вхідного отвору.

На жаль, хворі, які страждають навіть на важкі форми туберкульозу легенів, іноді не знають про своє захворювання. Саме тому тільки виникнення виразок у порожнині рота приводить їх до лікаря-стоматолога. У всіх хворих на туберкульоз, незалежно від форми захворювання, ротова порожнина, як правило, несанована, відсутній належний гігієнічний догляд. Розвиток патологічного процесу зумовлений зниженням місцевого імунітету слизової оболонки ротової порожнини під дією процесів, що відбуваються в організмі.

Діагностика і лікування. Діагноз туберкульозу ставлять за допомогою мікроскопічного і бактеріологічного методів, імунолюмінес-

ценції і внутрішньошкірних алергічних проб з туберкуліном. Лікування тривале (місяцями і роками) в спеціалізованих стаціонарах із застосуванням протитуберкульозних хіміопрепаратів. Препаратами резерву є фторхінолони: ципрофлоксацин (II покоління), левофлоксацин, спарфлоксацин (III покоління), моксифлоксацин (IV покоління).

Основним шляхом передачі лепрозоної інфекції вважається повітряно-краплинний, але визнається можливість зараження і через шкіру (при порушенні її цілісності). Єдиним резервуаром і джерелом збудників інфекції є хвора людина, яка при кашлі, чиханні і навіть при розмові виділяє в навколишній простір велику кількість мікобактерій лепри. Професійного зараження медичних працівників практично не спостерігається. Інкубаційний період триває від 3 до 10 років і більше.

Клінічна картина. За особливостями імунної реактивності пацієнта, патогенезу та клінічних проявів виділяють кілька типів захворювання.

Лепроматозний тип – найбільш злоякісний, відрізняється наявністю в осередках ураження великої кількості мікобактерій. Ці хворі особливо контагіозні, оскільки виділяють величезну кількість збудника. При тяжкому перебігу уражаються слизові оболонки м'якого та твердого піднебіння, гортані, спинки язика. Ураження периферичних нервів, зазвичай, двостороннє і симетричне, розвивається порівняно пізно. Спочатку в зонах ураження слабшає, а потім зникає температурна чутливість, за нею больова і тактильна. Поступово розвиваються трофічні і рухові порушення (лагофтальм, парез жувальної і мимічної мускулатури, аміотрофії, контрактури, трофічні виразки).

Діагностика і лікування. Діагноз лепри ставлять за допомогою бактеріологічного методу, імунолюмінесценції і внутрішньошкірних алергічних проб з лепроміном. Лікування проводять у спеціалізованих установах при ізоляції хворих. Для хіміотерапії використовуються деякі протитуберкульозні антибіотики (рифампіцин) і спеціально розроблені пролонговані сульфаніламідні. Лікування тривале (роками).

Піодермія – бактеріальна інфекція шкірних покривів, що викликається патогенними коками.

Етіологія і патогенез. Збудниками зазвичай є стрептококи, стафілококи і ентерококи, переважно факультативно-анаеробних видів, але нерідко облигатні анаероби – пропіонібактерії і пептококи. Розвитку гнійничкових уражень зазвичай сприяють порушення механізмів неспецифічної резистентності, обмінних процесів, травми, у тому числі хронічні.

Клінічна картина. Поверхнева форма піодермії отримала назву імпетиго (*impetigo vulgaris*), яка зустрічається частіше у дітей. Джерело інфекції – хворий на імпетиго шкіри, слизових оболонок або ангіну. Захворювання починається гостро. На шкірі обличчя (рідше інших ділянок), на червоній облямівці губ з'являються елементи діаметром

3–6 мм з в'ялою покришкою і обідком гіперемії. Вони швидко розкриваються, оголюючи вологу червону ерозію з вираженою ексудацією. Ерозії швидко збільшуються, часто зливаються, покриваються рясними золотисто-жовтими "медовими" кірками. Губи набрякають. У кутах рота процес особливо виражений, ерозія переходить у болочу тріщину.

Стрептостафілококові заїди слід відрізняти від кандидозних, сифілітичних папул, заїд при авітамінозах, атопічному хейліті, зниженні висоти прикусу у літніх людей і від герметичних ерозій.

Імпетиго нерідко уражає кути рота, дуже рідко і ізольовано – тільки слизову оболонку ротової порожнини. Стрептококовому стоматиту передує ангіна. Іноді ураження зівя і ротової порожнини настає одночасно. Характерний гострий катаральний гінгівіт з набряком, яскраво-червоною гіперемією. Слизова оболонка місцями покрита щільним жовтуватим нальотом, після зішкрябання якого видно кровоточиві дрібні ерозії. Захворювання може супроводжуватися підвищенням температури тіла. Можливо, особливо у дітей, одночасне ураження слизових оболонок носа і кон'юнктиви.

Іншим, відносно рідкісним захворюванням слизових оболонок, яке викликається бактеріальною мікрофлорою (в основному стрептококами і стафілококами), є шанкроподібна піодермія (*pyodermia schancriformis*). Переважна локалізація – червона облямівка губ, статеві органи, повіки, в порожнині рота – язик і щоки.

Клінічно захворювання починається з пустули, після розтину якої вогнище ураження, зазвичай одиничне, являє поверхневу блюдцеподібну виразку круглої або овальної форми з ущільненою основою і рівними щільними краями. Дно її червоного кольору, іноді покрито нальотом. Навколо виразки вузький обідок гіперемії або запалення відсутнє. Виразка мало- або безболісна при пальпації. Регіонарні лімфатичні вузли можуть не пальпуватися, але нерідко вони щільні, збільшені, безболісні, рухливі. Клінічна схожість шанкроподібної піодермії зі сифілітичним твердим шанкером настільки велика, що потрібна найретельніша диференційна діагностика.

Піогенна гранульома (*granuloma pyogenicum*) виникає після травматичних ушкоджень і приєднання інфекції.

Клінічно піогенна гранульома проявляється у вигляді м'якого пухлиноподібного утворення грибоподібної форми на ніжці. Осередок ураження, як правило, одиничний. Колір гранульоми синюшно-червоний. Вона легко кровоточить, покривається виразками, покривається при цьому фібринозним нальотом, має діаметр до 2 см. Локалізується біогенна гранульома, як правило, на червоній облямівці і слизових оболонках губ, язика, щік, піднебіння, рідше на інших ділянках. Без лікування біогенна гранульома зростає повільно, може існувати невизначено трива-

лий час, не проявляючи тенденції до зворотного розвитку. Від припікання і змазування подразнюючими речовинами зростає інтенсивніше.

Діагностика і лікування. Застосовують бактеріологічний метод діагностики з наступним визначенням чутливості до антибіотиків. Слід враховувати, що рецидив процесу спостерігається при різних набутих імунodefіцитах, тому лікування включає антибактеріальну й імунотулюючу терапію. При стафілококовій етіології процесу хороший результат дає застосування стафілококового анатоксину і γ -глобуліну.

Кандидоз слизових оболонок ротової порожнини

Етіологія і патогенез. Збудники – дріжджоподібні гриби роду *Candida*, в невеликій кількості присутні на слизових оболонках здорових осіб. Активізації сприяють вроджені чи набуті дефекти імунної системи, гіповітаміноз, ендокринні порушення, гормональна, променева або хіміотерапія онкологічних захворювань, іноді – тривала (місяці) антибактеріальна терапія.

Клінічна картина. В останні роки відзначається зростання захворюваності кандидозом. Це пов'язано з широким застосуванням у лікувальній практиці антибіотиків і особливо імунотипресантів – глюкокортикоїдів і цитостатиків. Кандидоз – класичний приклад дисбіозу. Гриби роду *Candida* є типовим резидентом слизових оболонок ротової порожнини, травної системи, дихальних шляхів, піхви, але в нормі визначаються в незначній кількості. Тривале застосування антибактеріальних препаратів призводить до порушення складу нормальної мікрофлори. Важливу роль у цьому процесі відіграє зниження активності Т-системи і захисних механізмів макрофагально-гранулоцитарної системи організму. Саме тому кандидозний стоматит може бути першим проявом СНІДу.

Класичними формами вважають:

- гострий псевдомембранозний кандидоз (характеризується молочнобілим нальотом – молочниця;
- гострий атрофічний кандидоз;
- хронічний гіперпластичний кандидоз.

Клінічні прояви кандидозу ротової порожнини досить різні. В останні роки, крім відомих форм кандидозного стоматиту, зустрічається *Candida*-асоційований пародонтит, виразково-ерозивний стоматит, особливо при різкому ослабленні захисних сил організму, імунodefіцит, СНІД. Ускладненням процесу є генералізація мікозу з розвитком *Candida*-сепсису, нерідко з летальним результатом.

Місцеве ураження ротової порожнини грибами роду *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) називається молочницею, більш широке ураження – кандидозом. Зустрічаються ураження язика, слизової оболонки щік, губ, кутів рота.

Кандидоз ротової порожнини характеризується появою на глі гіперемованої, сухої і болючої слизової оболонки молочно-білого, пухкого нальоту, що легко знімається, після видалення якого зазвичай з'являються еродовані ділянки слизової оболонки.

Слід також зазначити, що *Candida* часто відіграють роль учасника бактеріальних асоціацій при різних бактеріальних інфекціях (хронічному тонзиліті, дифтерії і носійстві дифтерійної палички, дизентерії). У таких асоціаціях *Candida* сприяють явищу патогенності інших мікроорганізмів, ускладнюють перебіг інфекційного захворювання.

Діагностика і лікування. Для лабораторної діагностики використовують такі методи:

- мікроскопічне дослідження (світлове, люмінесцентне) патологічного матеріалу (нальоту, шматочків органів і т. д.) і виявлення псевдоміцелія;

- бактеріологічне дослідження – посів матеріалу на середовища сабуру, томатний або картопляний агар з наступною ідентифікацією виділеної культури:

- серологічний метод – постановка реакцій аглютинації і зв'язування комплементу з кандидозним антигеном з метою виявлення анти-тіл у сироватці крові хворого в зростаючому титрі.

При кандидозах необхідно проводити як етіологічне, так і патогенетичне лікування. В даний час більше 50 % штамів *Candida* стійкі до ністатину і 70–75 % – до леворину. Основними протикандидозними засобами є похідні азолу – кетоконазол (низорал), флуконазол (дифлюкан, флюкостат), ітраконазол (орунгал). При генералізованих процесах застосовують амфотерицин В й ітраконазол. У разі імунодефіцитів необхідне призначення імуномодуляторів.

Кандидаасоційований пародонтит

Етіологія. Видовий пейзаж дріжджоподібних грибів роду *Candida* у вмісті пародонтальної кишені у хворих на хронічний генералізований пародонтит, в стадії загострення відрізняється значною різноманітністю і включає, як мінімум, 6 видів грибів даного роду. За деякими даними, домінують за частотою 2 види – *C. albicans* і *C. krusei*. На частку виду *C. albicans* припадає 70,6 %, *C. krusei* – 11,8 %, інших видів – 17,6 % всіх виділених штамів.

Частота виявлення основних пародонто-патогенних видів бактерій, а також актиноміцетів і анаеробних стрептококів була приблизно в 2 рази нижче у хворих з *Candida*-асоційованим пародонтитом в порівнянні з типовим хронічним генералізованим пародонтитом в стадії загострення.

Патогенез і клінічна картина. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* виявлені безпосередньо у вмісті пародонтальних кишень близько 23,3 %, а у значної частини хворих (10,9 %) – у вигляді псевдоміцелія,

що проростає в ясенний епітелій. Було проведено дослідження частоти виділення грибів роду *Candida* у хворих на пародонтит, які отримували антибіотикотерапію і не отримували такої. При цьому було доведено відсутність статистично достовірної різниці в порівнюваних групах. Слід визнати, що зростання обсіменіння слизової оболонки грибами роду *Candida* корелює не стільки з прийомом антибіотиків, скільки з дефіцитом Т-системи імунітету, що розвивається при тій чи іншій патології. Як відомо, у значній частини хворих на пародонтит виявляється гіпорективний імунологічний варіант розвитку патології, що, мабуть, і є безпосередньою причиною кандидозного ураження. Клінічні прояви *Candida*-асоційованого пародонтиту, як правило, відрізняються стертою картиною при досить виражених пародонтальних кишнях і деструкції альвеолярної кістки, але торпідністю до проведеної терапії і малою ефективністю професійної гігієни. Також спостерігається блідість, іноді ціанотичність ясенного краю і відсутність виразок, бактероїдного запаху і гноетечі.

Хворі нерідко скаржаться на відчуття свербіння, печіння ясен і язика, хоча ці симптоми можуть бути і відсутніми.

Діагноз ставлять за даними мікроскопічного і культурального досліджень. В останні роки розроблені системи для ПЦР-діагностики з праймерами *C. albicans* і *C. krusei*.

Лікування. Особливість лікування *Candida*-асоційованого пародонтиту полягає у тому, що після комплексу професійної гігієни призначають фунгіцидні препарати (системно і місцево) і проводять імунотерапію.

З фунгіцидних препаратів найбільш ефективними є похідні кетоконазолу флуконазол (дифлюкан) й ітраконазол (орунгал). Місцеве застосовують також кетоконазол (нізорал), клотримазол (кандид), суспензію ністатину (бовтанка), сангвіритрин (спиртовий розчин).

Інші системні мікози з проявами у ротовій порожнині

Аспергільоз. Оральний аспергільоз – досить рідкісна інфекція, яка може протікати в трьох формах: при сапрофітній формі відсутня інвазія життєздатних тканин, при алергічній – спостерігається сенсibiliзація до гіф гриба, а при інвазивній – гриб проростає в тканини, викликаючи важкий некроз. Перші дві форми характерні для імунокомпетентних осіб і характеризуються відносно низькою захворюваністю і смертністю. Інвазивна форма часто зустрічається в імунокомпрометованих хворих і супроводжується високим рівнем смертності. У порожнині рота уражаються м'яке піднебіння, язик і ясна. Ураження м'якого піднебіння зазвичай поєднуються із захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Ясна частіше уражаються у хворих на гематоонкологічні захворювання. Вогнища піднебінних уражень – це виразки, ото-

чені обляміваю з почорнілими тканинами. Ясенні вогнища болючі, фіолетового кольору, з тенденцією до виразки і некрозу.

Діагноз можна підтвердити культуральним методом, але це займає близько тижня. З огляду на вираженість клінічної картини часто проводять біопсію, результати якої стають відомі наступного дня, що дозволяє поставити попередній діагноз. При підтвердженні діагнозу можна почати агресивну системну протигрибкову терапію (наприклад, амфотерицином В внутрішньовенно).

Криптококкоз. Прояви в порожнині рота інфекції, обумовленої *C. neoformans*, бувають рідко, але в імунокомпроментованих хворих є ризик дисемінації збудника. Ураження тканин у вигляді виразки або вузликів можуть виявлятися на язичку, піднебінні, яснах, в лунці після екстракції зуба. Захворювання необхідно диференціювати від плоскоклітинної карциноми, туберкульозу і травматичної виразки. Діагноз підтверджують при дослідженні біоптату. Показано лікування амфотерицином В, флуконазолом або ітраконазолом.

Гістоплазмоз. Ендемічний у США в долинах річок Міссісіпі та Огайо, де інфіковані 70–80 % дорослого населення (зазвичай без клінічних проявів). Розрізняють гострий гістоплазмоз, хронічний легеневий і дисемінований. Оральні прояви можуть бути при легеневій і дисемінованій формах або як первинне вогнище у здорових. Оральний гістоплазмоз відзначають при ВІЛ/СНІДі, а іноді він буває першим проявом СНІДу. У порожнині рота можуть відзначатися поодинокі або множинні осередки виразок або вузлові ураження (зазвичай на піднебінні, язичці, слизовій оболонці щік, яснах, губах). Діагноз можна підтвердити при дослідженні біоптату, мікроскопії мазків, культуральним або серологічним методом (в реакції зв'язування комплементу). Лікування ефективно при введенні амфотерицину В, кетоназолу або ітраконазолу (проназол).

Бластомікоз. Ця хронічна інфекція, що викликається *B. dermatitidis*, зустрічається в Північній Америці, рідше в Африці. Зазвичай уражаються легені, і симптоми захворювання нагадують туберкульоз: субфебрилітет, втрата маси тіла, кашель, гнійне мокротиння. В позалегневих ураженнях частіше зустрічаються шкірні. Вогнища в порожнині рота зазвичай зумовлені дисемінацією при легневому бластомікозі. Ділянки проліферації або виразкові вогнища зустрічаються на твердому піднебінні, яснах, язичці або губах. Іноді уражаються кістки верхньої або нижньої щелепи. Найчастіше хворіють чоловіки. Діагноз заснований на культуральному дослідженні, хоча збудник можна виявити при морфологічному дослідженні біоптату. Основу терапії становить амфотерицин В. Може бути потрібне хірургічне висічення тканин.

Захворювання вірусної етіології з ураженням слизової оболонки ротової порожнини

Герпетичний стоматит – гостре або рецидивуюче запалення слизової оболонки ротової порожнини, що виявляється швидкорозвиненими везикульозними елементами (пухирцями) і супроводжує загальну герпетичну інфекцію організму. Особливістю останньої є довічне носійство вірусу після перенесення захворювання.

Причиною захворювання є Herpes simplex virus I або II типу, які проявляють тропізм до гангліїв трійчастого нерва і спинномозкових гангліїв ділянки крижово-клубового зчленування відповідно.

Клінічно в порожнині рота герпетична інфекція проявляється у двох формах.

Гострий герпетичний стоматит – захворювання вірусної етіології, виникає як у дорослих, так і у дітей. Останнім часом гострий герпетичний стоматит розглядають як прояв первинної герпетичної інфекції вірусом простого герпесу в порожнині рота. Інкубаційний період захворювання триває 1–4 доби. Для продромального періоду характерно збільшення піднижньощелепних (у важких випадках – шийних) лімфатичних вузлів. Температура тіла підвищується до 37–41 °С, відзначаються слабкість, блідість шкірних покривів, головний біль та інші симптоми.

На початку захворювання ураження мають вигляд пухирців, які можуть локалізуватися в будь-яких ділянках слизової оболонки ротової порожнини. Пухирці швидко розкриваються з утворенням поверхневих ерозій, що нагадують афти, які часто визначаються на тлі набряку, гіперемії, запалення слизової оболонки ротової порожнини. Захворювання контагіозне для осіб, раніше неінфікованих вірусом простого герпесу. Діти у віці від 1 до 3 років і дорослі в молодому віці хворіють в основному на стоматит, а це становить 70 %. Слизова оболонка ротової порожнини, особливо ясенного краю, набрякла, гіперемована. Весь процес формування афт триває 4–5 днів. При цьому пацієнт скаржиться на біль при прийомі їжі, печіння, свербіж. Часто захворювання супроводжується збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів. При недостатньому догляді за порожниною рота можливо приєднані бактеріальної мікрофлори з розвитком глибших уражень слизової оболонки. Якщо не провести потрібного лікування гострого герпетичного стоматиту, виникає рецидивуюча форма, яка супроводжується регулярними висипаннями на слизовій оболонці ротової порожнини пухирців і афт.

За ступенем тяжкості розрізняють легку, середньотяжку і тяжку форми.

При легкій формі захворювання симптоми інтоксикації організму відсутні. Елементи ураження з'являються у вигляді двох-трьох невеликих пухирців. Після мимовільного розтину епітелізація слизової оболонки настає швидко. Середньотяжка форма супроводжується ви-

раженою інтоксикацією. З'являються множинні висипання на слизовій оболонці ротової порожнини. При важкій формі виражені всі ознаки гострого інфекційного захворювання (висока температура тіла, симптоми інтоксикації та ін.).

Хронічний рецидивний герпес є наслідком довічного носійства вірусу і проявляється у вигляді одиночних висипів або тісно розташованих груп дрібних пухирців на червоній каймі губ, слизовій оболонці піднебіння, очей, статевих органів, шкірі губ, крил носа. Зазвичай появи цих уражень передують відчуття печіння, свербіння, пізніше на тлі ділянок гіперемії виникають пухирці, які мимоволі розкриваються. Потім елементи зливаються і утворюють ерозивні поверхні, і при прийомі їжі, розмові виникають болючі відчуття.

Діагностика включає використання мікроскопічного, серологічного і молекулярно-біологічного (ПЦР) методів. Готують мазки-відбитки, забарвлені за Романовським–Гімзою, у яких виявляють характерні багатоядерні гігантські клітини. За допомогою імуофлуоресценції можна виявити в уражених клітинах вірусний антиген. Серологічним методом (реакцією зв'язування комплементу) і ІФА виявляють підвищення титру антитіл до вірусу герпесу. Також можна провести виділення вірусу, заражаючи курячий ембріон або культуру клітин нирок кролика (вірусологічний метод).

Лікування і профілактика. Застосовують противірусні хіміотерапевтичні препарати (ацикловір, ідоксуридин, ізопринозин, теброфенову і флореналеву мазі місцево). Для профілактики розроблена інактивована культуральна герметична вакцина ВПГ-1/2.

Оперизуючий лишай (вітряна віспа) – рецидивуюче інфекційне захворювання, що характеризується появою на шкірі елементів ураження з різким больовим синдромом по ходу уражених вірусом нервів. У процес часто залучаються гілки трійчастого нерва, можуть бути міжреберні та інші невралгії, пов'язані з ураженням спинномозкових корінців.

Ураження, як правило, проявляються у вигляді яскраво-червоних папул, які швидко перетворюються на пухирці, частіше з геморагічним вмістом. Можливі сильні болі, загальна слабкість, підвищення температури тіла. Захворювання викликається реактивацією персистуючого вірусу вітряної віспи – *Virus herpes zoster*. За сучасною класифікацією він відноситься до ВПГ 3-го типу.

Діагностика. Мікроскопічним методом вірус виявляють у мазках-відбитках з носоглотки, ротової порожнини і вмісту пухирців, забарвлених за Романовським–Гімзою (тільца Ліпшютца). Культивування здійснюють на культурі клітин ембріона людини.

Ідентифікацію вірусу і визначення антитіл у сироватці крові хворих проводять за допомогою реакції імунофлюоресценції, ІФА і реакції нейтралізації.

Лікування і профілактика. Застосовують протівірусні хіміотерапевтичні препарати (ацикловір, ізопринозин), а також інтерферони, інтерфероногени. Для місцевого лікування використовують 0,2 % розчин діамантового зеленого, розчин Каstellані або водний розчин перманганату калію.

Цитомегаловірусна інфекція. Цитомегаловірус викликає дуже поширену латентну вірусну інфекцію; безсимптомними вірусоносіями є близько 70 % людської популяції. Виявляється вродженими аномаліями у новонароджених при внутрішньоутробному інфікуванні та органными ураженнями у дорослих з вираженим імунодефіцитом.

За сучасною класифікацією він відноситься до ВПГ 5-го типу. У більшості інфікованих вірусом імунокомпетентних осіб інфекція протікає безсимптомно. Клінічно інфекція може проявлятися у них неясною грипоподібною симптоматикою з періодичним субфебрилітетом. Однак первинне інфікування цитомегаловірусом на ранніх термінах вагітності може призвести до серйозної патології плода. Головна небезпека полягає в реактивації цитомегаловірусу при імуносупресії, що може призвести до летальної інфекції. У зв'язку з цим за цитомегаловірусної інфекцією ретельно спостерігають у хворих з пересадками органів і у ВІЛ-інфікованих.

Вірус розмножується в епітелії, слинних залозах, ниркових канальцях, лімфоцитах декількох типів; резервуаром при латентній інфекції, ймовірно, служать макрофаги. Ці клітини виявляють у більшості біологічних рідин (включаючи слину), тому інфекція може передаватися різними шляхами. Можливо, з цих причин цитомегаловірус виявляють у місцях скупчення лімфоцитів (інфільтратах) при різних захворюваннях.

Наприклад, цитомегаловірус зустрічають в пародонтальних кишнях при різних формах пародонтиту. Однак цитомегаловірус, швидше за все, не має до нього відношення, а виділяється з інфікованих лімфоцитів. Припускають, що цей вірус іноді викликає ураження слизової оболонки ротової порожнини, особливо при імуносупресії, викликаній іншими вірусами або хіміотерапією.

Діагностика. Включає цитологічне дослідження епітелію ротової порожнини, пародонтальних кишень, а також крові, слини, грудного молока, виділень цервікального каналу, цереброспінальної рідини, сечі. Виявляють атипів клітини (з внутрішньоядерними включеннями – "око сови"). У сироватці крові за допомогою ІФА, реакції зв'язу-

вання комплементу та реакції нейтралізації виявляють IgM-антитіла (в гострій стадії) і IgG-антитіла.

Лікування і профілактика. У даний час для лікування цитомегаловірусної інфекції застосовують противірусні хіміотерапевтичні засоби, наприклад, ацикловір, ганцикловір, інтерферони, полудан та ін. Для профілактики цитомегаловірусної інфекції при пересадці органів і тканин реципієнтам призначають також антицитомегаловірусний імуноглобулін.

Інфекційний мононуклеоз. Вірус Епштейна–Барра – один з небагатьох вірусів, що мають чіткий зв'язок з розвитком раку. Більшість людей інфікуються їм в дитячому віці. Первинна інфекція протікає безсимптомно. У подальшому житті вона може проявитися клінічно: з'являється лихоманка, відзначають запалення лімфатичних вузлів (такий стан розпізнають як інфекційний мононуклеоз).

Інфекція передається в основному через слину, рідше – з кров'ю. Уражаються при ній головним чином В-лімфоцити, а також епітелій носоглотки. Трансформують і онкогенні властивості вірусу Епштейна–Барра, доведені в досліджах *in vitro* (тепер цей вірус широко використовують для індукції необмеженої проліферації В-клітин). Першим розпізнаним онкологічним захворюванням, обумовленим вірусом Епштейна–Барра, була лімфома Беркитта (переважно зустрічається в Африці). В ряду подібних захворювань – деякі інші типи лімфом і назофарингеального раку. Препарати для специфічної противірусної терапії інфекції вірусом Епштейна–Барра поки не розроблені.

Припускалося, що вірус Епштейна–Барра етіологічно пов'язаний з пародонтитом. Однак зважаючи на ураження цим вірусом В-лімфоцитів (а пародонтит характеризується поліморфоцитарною інфільтрацією) причинно-наслідкового зв'язку між пародонти том, вірусом Епштейна–Барра, мабуть, не існує.

Діагностика. Характерними лабораторними ознаками є наявність лімфоцитоза в периферичній крові і поява атипових лімфоцитів (до 25–30 %). При гострій інфекції наростають титри IgM-антитіл до вірусно-капсидного антигена, а потім і до нуклеопротеїдів. При рецидивах збільшуються титри IgG-антитіл.

Лікування і профілактика. Застосовують противірусні хіміотерапевтичні препарати (панцикловір, ідоксуридин, ізопринозин та ін.). Специфічна профілактика не розроблена.

Інфекція, що викликається герпес-вірусами типів 6, 7 і 8. Герпес-віруси людини типів 6, 7 і 8 (HHV-6, HHV-7 і HHV-8 відповідно) відкриті недавно.

HHV-6 (Human herpesvirus 6) має тісну спорідненість з цитомегаловірусом. Інфекція, зумовлена HHV-6, передається через слину і широко розповсюджена. У дітей молодшого віку вона розпізнається як раптова екзантема (exanthema subitum, roseola infantum або шоста хвороба), але в більшості випадків протікає безсимптомно. Важкі наслідки первинної інфекції бувають рідко. Клінічно проявляється неясково вираженими папульозно-макульозними висипаннями у ново народжених або дітей до 3 років. У дорослих викликає синдром хронічної втоми, який проявляється субфебрильною температурою тіла, підвищеною пітливістю, артралгією, слабкістю і сонливістю. Можливі лімфаденопатія і неврологічні порушення.

Вірус HHV-7 ідентифікований на початку 1990-х років (Френкель) і має спорідненість з HHV-6 і цитомегаловірусом, проте до цих пір не встановлений достовірний зв'язок його з будь-яким серйозним захворюванням людини. Найчастіше вказують на зв'язок цього вірусу з епізодами лихоманки у дітей, а також з синдромом хронічної втоми у дорослих. Можливо, HHV-7 викликає ускладнення при трансплантаціях (з огляду на імуносупресію). HHV-7 виявляють в слині; його клітинами-мішенями, мабуть, служать CD4-T-лімфоцити.

HHV-8 (Rhadinovirus) вважається можливою причиною саркоми Капоші – мезенхімальної пухлини судин шкіри. Має тропізм до дорсальних гангліїв спинного мозку. Визначається також у спинномозковій рідині. Захворювання переважно зустрічається в Африці і у хворих на СНІД. Ймовірно, передається через слину і статевим шляхом.

Ентеровірусна інфекція. Коксаки-вірусний стоматит (герпетична ангіна) – гостра вірусна інфекція, що викликається ентеровірусами, яка характеризується появою в дистальних відділах ротової порожнини, особливо на м'якому піднебінні і мигдалинах, папульозно-везикулярних елементів, які потім виразковуються, процес супроводжується загальною інтоксикацією. Віруси Коксаки А не розмножуються в культурі клітин тканин. Виділяють 24 серотипи. Віруси Коксаки В розмножуються в культурі клітин тканин і при зараженні новонароджених мишей викликають спастичні паралічі. Збудниками у людини частіше є ентеровіруси Коксаки А (серотипи 2, 3, 4, 6, 7 і 10) і Коксаки В-3.

Джерелами інфекції є хворі люди і здорові носії. Передача здійснюється повітряно-краплинним і аліментарним шляхами. Частіше хворіють діти. Відрізняється сезонністю (літо, рання осінь). Захворювання починається гостро, швидко підвищується температура тіла до 39–40 °С, однак загальний стан хворих залишається відносно задовільним. Лихоманка триває 2–5 днів. Болі в горлі виражені помірно або відсутні. Можуть бути болі в животі і м'язах. Характерні зміни зіва: на тлі помірно гіперемованої слизової оболонки м'якого піднебіння, піднебінних дужок

і з'являються одиничні (від 1 до 20), чітко відокремлені елементи, які іноді представлені у вигляді невеликих папул діаметром 1–2 мм, потім вони перетворюються на пухирці (до 5 мм), наповнені прозорою рідиною. Пухирці швидко лопаються, і на їх місці виникають афти, вкриті сіруватим нальотом і оточені вузьким віночком гіперемованої слизової оболонки. Окремі афти можуть зливатися, утворюючи більш ширші ураження (до 7 мм). Розташовані вони на піднебінних дужках, рідше на піднебінні, язичку, піднебінних мигдалинах, іноді на слизовій оболонці язика. До 4–7-ї доби перебігу захворювання настає заживлення дефекту слизової оболонки без будь-яких слідів.

Діагноз ставлять на підставі вірусологічного методу та ПЦР.

Везикулярний стоматит – гостра вірусна інфекція, що викликається рабдовірусами, характеризується появою на піднебінні і мигдалинах везикулярних елементів, які потім виразковуються, супроводжується загальною інтоксикацією і еритематозними висипаннями на шкірі.

Група рабдовірусів налічує понад 180 видів вірусів тварин і рослин, у тому числі роду *Lyssavirus* (до якого відноситься вірус сказу) і *Vesiculovirus* (вірус везикулярного стоматиту).

Везикулярний стоматит викликається одним з рабдовірусів, який передається людині від домашніх тварин, хворих на це захворювання. Збудники інфекції передаються аліментарним або аерогенним шляхом. Везикулярним стоматитом частіше хворіють діти 3–10 років. Захворювання починається з гострого підвищення температури тіла, еритематозного висипу на долонях, пальцях, стегнах, сідницях. У порожнині рота на гіперемованому фоні слизової оболонки ротової порожнини виникають везикулярні висипання. Коли пухирці лопаються, на їх місці з'являються ерозійні поверхні з жовтуватим фібринозним нальотом.

У дорослих перебіг везикулярного стоматиту нагадує симптоми гриппозної інфекції. Інкубаційний період триває 1–5 діб. Потім відбувається раптове підвищення температури тіла, з'являються болі в суглобах, м'язах, невралгії, головний біль. Через 3 доби після початку захворювання на слизовій оболонці ротової порожнини утворюються пухирці (везикули), які зберігаються 10–12 діб.

Діагноз ставлять на підставі характерної клінічної картини, результатата лабораторного дослідження (виявлення вірусу в змивах з носоглотки за вмістом пухирців і ПЦР).

Кіп – гостра вірусна інфекція, яка характеризується вірусемією з патогмонічними проявами на слизовій оболонці ротової порожнини, лихоманкою, важкою інтоксикацією з імуносупресією і розвитком гнійно-запальних і токсико-алергічних ускладнень.

Збудник – вірус кору, що відноситься до родини параміксовірусів.

Інкубаційний період триває 9–17 діб. У осіб, яким вводили з профілактичною метою γ -глобулін, він може збільшуватися до 21 дня. Одними з перших ознак захворювання є специфічні дрібні (до 1 мм), сірувато-білі папули діаметром до 1 мм, оточені червоним віночком (плями Бельського–Філатова–Копліка), і крайова енантема, що з'являються на слизовій оболонці рота в основному в ділянці щік, навпроти премолярів, рідше в ділянці слизової оболонки губ і на яснах. Плями мають вигляд білуватих папул, оточених вузькою облямівкою гіперемії. Плями не зливаються між собою. Слизова оболонка ротової порожнини і ротоглотки дифузно гіперемована. При геморагічній формі кору (зустрічається дуже рідко) відзначаються геморагічні висипання і множинні крововиливи в шкіру, слизові оболонки.

Діагноз підтверджують за допомогою ПЦР.

Папіломавірусна інфекція – хронічна або латентна вірусна інфекція, що викликається представниками родини папіломавірусів, що передається контактно-слизовим (статевим) шляхом і проявляється ураженням шкірних покривів і слизової оболонки, для деяких типів вірусів – з виразною тенденцією до малігнізації.

Етіологія та патогенез. Папіломавіруси людини (ВПЛ) відносяться до родини Papovaviridae і названі так за клінічною картиною захворювань, що часто викликаються ними – папілом і бородавок. У них двоспіральний ДНК-геном, капсид в формі ікосаедра (діаметром 55 нм), а суперкапсид відсутній. Нараховують більше 70 типів ВПЛ; частина з них входить до складу нормальної мікрофлори шкіри. Первинними мішенями ВПЛ є епітеліальні клітини дерми. ВПЛ також пов'язують з пухлинами людини. Встановлено, що два білки цього вірусу виявляють проонкогенні властивості – можуть незалежно один від одного трансформувати клітини культури тканини в умовах *in vitro*.

Клінічна картина. Багато типів ВПЛ не пов'язані з будь-якими захворюваннями і, ймовірно, відносяться до звичайних мешканців шкіри людини. Часте проявлення ПЛ-інфекції – бородавки на шкірі або дисплазії на слизових оболонках ротової порожнини або статевих органів. Більшість з них безпечні, але деякі типи пов'язані з розвитком раку. Зокрема, віруси ВПЛ-16 і ВПЛ-18 викликають інвазивний рак шийки матки (до 50 % цього захворювання пов'язане з ВПЛ-16). Разом з тим інфікування ВПЛ-16 не завжди супроводжується розвитком раку, що ускладнює скринінгові заходи з профілактики раку шийки матки. З обнадійливими результатами проведено випробування на людях вакцини проти ВПЛ.

Пов'язане з ВПЛ захворювання статевих органів називають кондомами. Первинна інфекція відноситься до захворювань, що передаються статевим шляхом, і проявляється після початку статевого життя. Найбільш широко інфекція поширена в осіб, що мають багато статевих

партнерів. Діагноз зазвичай ставлять за клінічною картиною і даними цитологічного дослідження.

Як уже відзначено, ВПЛ викликає розвиток бородавок у різних місцях. Деякі прояви ВПЛ-інфекції можна виявити при обстеженні ротової порожнини. З ротовою порожниною пов'язані, мабуть, два типи – ВПЛ-13 і ВПЛ-32 (викликають локальну гіперплазію епітелія). Решта форм дисплазії слизової оболонки ротової порожнини, подібно до гострих кондилом і звичайних бородавок, пов'язані з генітальними типами ВПЛ. Припускають, що ВПЛ-16 і ВПЛ-18 пов'язані зі злоякісними утвореннями в носоглотці і ротовій порожнині, але роль ВПЛ при цих станах не настільки ясна, як при раку шийки матки.

Ящур – гостре вірусне захворювання, що характеризується афтозним ураженнями слизової оболонки ротової порожнини і ураженням шкіри кистей рук, вірусемією, лихоманкою, загальною інтоксикацією.

Збудник – вірус ящура з групи вірусів. Відноситься до зоонозів. Шляхи передачі – контактний і харчовий. Від людини до людини захворювання не передається. Виділяють так звану ротову і шкірну форми ящура. Інкубаційний період – від 2 до 12 діб (частіше 3–8 діб). Незабаром після початку захворювання з'являються симптоми ураження слизових оболонок: печія в роті, слинотеча, почервоніння очей, болючість при сечовипусканні. На різко гіперемованій слизовій оболонці ротової порожнини з'являється велика кількість крейдоподібних пухирців, заповнених каламутною жовтуватою рідиною. Через добу на місці пухирців утворюються виразки. Язик і ковтання утруднені. Афти розташовуються на слизовій оболонці ротової порожнини (язиці, яснах, піднебінні). Можливі нові висипання, що затягують одужання на кілька місяців.

Для лабораторної діагностики застосовують біологічний метод: вміст пустул вводять в скарифіковану шкіру підошви морської свинки, де з'являються типові афти, що дозволяє диференціювати ящур від герметичного гінгівостоматиту і виразково-некротичного стоматиту. Можлива також і ПЦР-діагностика.

Висновок. Аксіомою сучасної медицини є той факт, що всі патологічні процеси супроводжуються обов'язковою реакцією з боку регуляторних систем організму, до числа яких належить імунна система. Особливо це стосується інфекційних захворювань, патогенез, клінічний перебіг і результат захворювання яких дуже тісно пов'язаний з проявами природного і адаптивного імунітету. Імунні реакції в цьому випадку, як і при неінфекційній патології, мають захисний характер, але на відміну від інших патологічних процесів вони спрямовані не тільки на елімінацію патогена і одужання, але і в більшості випадків на розвиток несприйнятливості до наступного потрапляння того ж патогену в організм.

У випадках декомпенсації в реакціях імунного захисту або при наявності початкового (генетичного або набутого) дефекту в окремих ланках імунної системи інфекційний процес розвивається незалежно від вираженості патогенних властивостей мікроорганізму, набуває характеру хронічного, не закінчується видужанням, неухильно прогресує і серйозно загрожує життю хворого.

З цієї точки зору основна тактика лікування інфекційного хворого повинна передбачати як один з основних напрямків використання високоєфективних антибактеріальних засобів, що не істотно впливають на імунні процеси, якщо вони не мають характер імунопатології. При ознаках імунного дефекту або, навпаки, гіперреактивності з боку імунної системи як причини або наслідку інфекційного процесу нерідко виникає необхідність в імунокорекції, при цьому ідеальним варіантом імуномодуючого впливу є побічна імуотропна дія власне антибактеріального агента в разі його правильного вибору.

ІМУОТРОПНА ТЕРАПІЯ В СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Імуотропна терапія – спрямований вплив на імунну систему організму з метою нормалізації її функціонування.

Під спрямованим впливом слід розуміти, перш за все, застосування фармакологічних препаратів (імуномодуляторів та ін.). Проте імуотропний ефект можуть надавати також і деякі види електромагнітних випромінювань: ультрафіолетові, інфрачервоні промені, лазер і деякі інші фізичні дії.

Поняття "імуотропна терапія" включає ряд термінів, значення яких вимагає уточнення. Імуотерапія – це використання специфічних препаратів, що містять антигени (вакцини, анатоксини) або антитіла (імуноглобуліни), а також активних факторів імунітету, які опинилися в дефіциті.

Основні варіанти:

- специфічна імунопрофілактика – застосування вакцин і анатоксинів для попередження розвитку інфекційних захворювань;
- специфічна імуотерапія – застосування антиоксидантних сироваток й імуноглобулінів для лікування інфекційних захворювань (або екстреної профілактики, наприклад, для попередження розвитку правця при брудних ранах);
- замісна імуотерапія – застосування відсутніх факторів до імунного захисту: інтерлейкінів, інтерферонів, лизоцима, компонентів комплементу, гормонів тимуса і т. п.

Імуномодуюча терапія – вплив на імунну систему, що приводить до зниження гіперактивних і/або стимуляції пригнічених компонентів імунної системи при використанні одного препарату або іншого чинника впливу.

Можливі варіанти:

- імунокорекція – використання прийомів впливу на імунну систему, що призводить до ліквідації дефектів та відновлення її нормального функціонування (ідеальні імуномодулятори);

- імуностимуляція – використання препаратів, що надають переважно стимулюючий системний вплив як на нормальні, так і на пригнічені компоненти імунної системи (тимоміметики, ад'юванти і т. д.);

- імуносупресія – використання препаратів, що надають переважно пригнічуючий (супресорний) системний вплив як на нормальні, так і на стимульовані компоненти імунної системи (глюкокортикоїди, імунодепресанти, цитостатики і т. п.).

Імунореабілітація – комплекс імунотропних впливів, включаючи медикаментозні і фізичні (фізіотерапію, клімато- і курортотолікування, режим праці та відпочинку, побут пацієнта), спрямованих не тільки на відновлення імунореактивності хворого, але і на закріплення досягнутого ефекту після клінічного одужання.

На підставі аналізу клінічних та лабораторних методів дослідження визначають показання до проведення того чи іншого виду імунотропної терапії:

- імунодефіцити – набуті (на тлі авітамінозів, несприятливих екологічних факторів, вірусних інфекцій та ін.) і вроджені, включаючи так звані мінорні імунодефіцити окремих компонентів імунної системи (вроджений дефект С1q-інгібітора, що призводить до спадкового ангіоневротичного набряку, дефіцит інших компонентів системи комплемента, лізоциму і т. д.);

- аутоімунні процеси – порушення презентації, процесингу на макрофагах і власне розпізнавання антигену, зокрема, колагенози, захворювання крові, ендокринних залоз і аутоімунні компоненти в розвитку хронічних інфекцій (туберкульозу, лепри, бруцельозу) і опортуністичних (bronхіту, пієлонефриту і т. д.) захворювань;

- алергічні процеси – гіперпродукція реактинових антитіл класу IgE і/або IgG4, клонів цитотоксичних антитіл й імунних комплексів IgM і IgG, формування клонів Т-цитотоксичних лімфоцитів і/або Т-кілерів.

МІСЦЕВЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ У СТОМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Особливу групу пацієнтів, що мають істотно більш високу кількість бактерій у ротовій порожнині, становлять хворі на хронічні захворювання, наприклад пародонтит. У разі клінічно ускладненого перебігу (загострення хронічного пародонтиту, розвитку пародонтального абсцесу) кількість мікроорганізмів різко збільшується, спостерігаються зрушення в складі симбіотичної мікрофлори ротової порожнини.

Разом з тим багато дослідників приходять до висновку, що місцеве застосування антибактеріальних засобів в комплексному лікуванні пародонтиту є кращим порівняно з застосуванням препаратів всередину або парентерально. Однак застосування таких антисептичних препаратів, як хлоргексидин, лістерин і триклозан у вигляді полоскання або введення метронідазолу, лінкоміцину, левоміцетину в пародонтальні кишені під лікувальну пов'язку, пов'язане з досить швидким вимиванням препарату, нестабільністю його концентрації в зоні впливу, що може мати серйозні наслідки з точки зору селекції антибіотикорезистентних штамів бактерій.

У даний час вважається доведеним, що початкові зміни трофіки тканин ясен обумовлені різними механізмами, асоційованими з діяльністю грамнегативних або грампозитивних видів пародонтопатогенних бактерій. Так, у грампозитивних видів актиноміцетів *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. israelii* й стрептококів *S. sanguis*, *S. intermedius*, *P. anaerobius* пародонтопатогенна дія обумовлена екзотоксинами, амфіфільними полісахаридами і токсичними фракціями тейхоевих і ліпотейхоевих кислот. Що стосується грамнегативних пародонтопатогенних видів бактерій – бактероїдів *Prevotella melaninogenica*, *P. intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium spp.*, *Actinobacillus actinomycetem committans*, то їх патогенетичний вплив переважно стосується механізмів мікроциркуляції й індукції ряду імунологічних феноменів, обумовлених дією ліпіда А, токсичними ЛПС клітинної стінки і капсули.

У зв'язку з цим стратегічною лінією комплексного лікування пародонтиту в даний час є вплив на бактеріальний та імунний компоненти розвитку пародонтиту.

У даний час добре відомі негативні сторони дії антибіотиків при загальній антибактеріальній хіміотерапії. Показано, що антибіотики негативно впливають на імунну систему, порушують функціональну активність лімфоїдних клітин, пригнічуючи клітини імунної пам'яті. Багато антибіотиків пригнічують спонтанну активність нейтрофілів, макрофагів, гальмують спонтанну міграцію і хемотаксис фагоцитів, знижують бактерицидну і лізосомальну активність сироватки крові, що призводить до зниження протиінфекційної опірності організму в цілому.

Однак підбір антибіотиків, що володіють імуномодулюючими властивостями, і введення їх в пролонговані лікарські форми для місцевого застосування дозволяють вирішити цю проблему і нівелювати побічні дії навіть тих антибіотиків, які пригнічують імунну реакцію.

У зв'язку з цим широке застосування при лікуванні пародонтиту отримали адгезивні стоматологічні плівки "Диплен-Дента" з антибактеріальними компонентами.

Відомі плівки з наступними антибактеріальними компонентами:

- метронідазол;
- гентаміцин;
- лінкоміцин;
- кліндаміцин;
- граміцидин С.

Крім того, розроблені і випущені спеціальні плівки даної серії, що містять кавентон (стимуляція мікроциркуляції), солкосерил (стимуляція процесів регенерації), дексаметазон (для супресії гіперактивності місцевих механізмів) і деякі інші компоненти. Всі адгезивні плівки застосовують за єдиною схемою – на вестибулярні і щічну поверхні ясен верхньої і нижньої щелепи короткими смужками розміром $2,5 \times 1,0$ см в 4 місцях, на рівні зубів 5–7 відповідно.

При першому відвідуванні пацієнтові призначають один з описаних видів місцевої терапії. Перше накладення адгезивних плівок проводять безпосередньо на прийомі у стоматолога. Одночасно інструкують хворого, як проводити лікування вдома.

Особливу увагу слід приділяти навчанню пацієнта правилам гігієни ротової порожнини, техніці накладення адгезивних плівок у домашніх умовах і контролю за ретельністю і правильністю проведення гігієнічних заходів. Використовувати адгезивні плівки в домашніх умовах рекомендують на ніч, після ретельного чищення зубів. Курс лікування у хворих на пародонтит середнього ступеня тяжкості становить 7–14 днів з повторними курсами 1 раз на місяць. Існують препарати прямої імунотропної дії, які можуть мати переважно імуномодулюючу, імуносупресуючу або імунозамісну активність. Це дозволяє проводити імуномодулюючу терапію – вплив на імунну систему, що призводить до зниження гіперактивних і/або стимуляції пригнічених компонентів імунної системи при використанні одного препарату або іншого чинника впливу. Для правильного вибору тактики імуномодулюючої терапії необхідно всебічне дослідження імунного статусу організму людини: визначення активності фагоцитуючих клітин, фенотипування субпопуляцій лейкоцитів, визначення рівня імуноглобулінів та інших молекулярних факторів крові, а при необхідності і тканин [7, 11].

ІМУНОМОДУЛЯТОРИ

У всіх розвинених країнах спостерігається зниження імунобіологічної реактивності організму сучасної людини і зростання кількості хронічних інфекційних захворювань, в основі яких лежать зміни в імунній системі. На такому тлі дія хіміотерапевтичних засобів знижується, що свідчить про доцільність включення в комплексну терапію важких гнійно-запальних процесів імункоригуючих засобів, що активують різні компоненти імунної системи. Одночасне їх застосування із про-

тизапальними і хіміотерапевтичними препаратами покращує результати лікування, подовжує тривалість періоду ремісії.

Класифікація імуотропних засобів

За впливом на імунну систему:

– імуномодулятори, що відновлюють в терапевтичних дозах ефективний імунний захист;

– імунокоректори, що діють на конкретне порушення ланки імунної системи (компоненти і субкомпоненти Т-клітинного імунітету, В-клітинного імунітету, фагоцитозу, комплементу):

– імуностимулятори, що активують імунну відповідь;

– імунодепресанти, що пригнічують імунні процеси.

За походженням:

• Препарати мікробного походження:

– мікробні ліпополісахариди (пірогенал, продигіозан);

– дріжджові гідролізати (натрію нуклеїнат);

– бактеріальні лізати (імудон, ІРС-19®);

– комбіновані імунокоректори, що містять антигени бактерій і неспецифічні імуномодулятори (рибомуніл).

• Синтетичні аналоги (лікопід).

• Препарати тимуса (тимуса екстракт, т-активін, тимоптин) і синтетичні аналоги [α -глутаміл-триптофан (тимоген)].

• Препарати кістково-мозкового походження (мієлопід)

Сполуки, отримані методом хімічного або генно-інженерного синтезу (цитокіни та їх синтетичні аналоги):

– інтерферони [інтерферон α (альфаферон), інтерферон людський лейкоцитарний; лейкоінтерферон; інтерферон β -1a (авонекс); інтерферон β -1b (бетаферон) та ін.];

– синтетичні індуктори інтерферонів (меглумін акридонцетат або (циклоферон), полудан, арбідол, тилорон або аміксин);

– інтерлейкіни (інтерлейкін 1 β або беталейкін; інтерлейкін-2 людини рекомбінантний або ронколейкін).

• Препарати рослинного походження (імунал).

• Синтетичні імуностимулятори різних груп: метилурацил, пентоксил, левамизол, бендазол, азоксимер (поліоксидоній), галавіт.

Імунна система має складну багаторівневу організацію, що утруднює вибір лікарських препаратів, що надають спрямований вплив на змінені функції. Традиційно застосовувані імуномодулятори (левамизол, продигіозан, пірогенал, тимуса екстракт, тималін, метилурацил, імунофан, азоксимер, лікопід та ін.). Більшою мірою діють вони на загальний імунітет, і при їх використанні необхідно враховувати вихідний імунний статус пацієнта і при необхідності консультуватися з імунологами.

Препарати мікробного походження. Мікробні ліпополісахариди

У даний час препарати цієї групи стали рідше використовуватися у зв'язку з появою нових очищених бактеріальних лізатів.

Механізм дії та фармакологічні ефекти. Пірогенал і продигіозан – ліпополісахариди грамнегативних бактерій – підвищують фагоцитарну активність макрофагів і нейтрофілів, активують чинники неспецифічного і специфічного захисту, опосередковано впливають на імунокомпетентні клітини, переважно В-лімфоцити, стимулюють проліферацію і диференціювання лімфоцитів у плазматичні клітини, які синтезують імуноглобуліни, підвищують фагоцитарну активність макрофагів, активують антитілоутворення. Найчастіше використовують продигіозан, який краще переноситься пацієнтами. Препарат підвищує функцію макрофагів, активує неспецифічну реактивність організму до інфекції, викликаній грамположитивними і грамнегативними мікробами, прискорюючи процес одужання. При його введенні спостерігають пірогенний ефект, короточасну лейкопенію, що змінюється лейкоцитозом.

Фармакокінетика. При внутрішньом'язовому введенні ефект препаратів проявляється через 4 год, досягаючи максимуму через добу.

Показання. У стоматологічній практиці продигіозан використовують в комплексній терапії хронічних уповільнених гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки (слизової оболонки ротової порожнини, тканин пародонта) і хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.

Протипоказання: гіперчутливість, ураження ЦНС, важка патологія серцево-судинної системи (діти), гострі гарячкові стани, вагітність.

Побічні ефекти: озноб, короточасна гіпертермія (до 38 °С), головний біль, нудота, блювання, пронос, болі в животі, суглобах і м'язах, лейкопенія, що змінюється лейкоцитозом, загальне нездужання, невралгічні розлади.

На місці введення – болісність, почервоніння, припухлість. При частому введенні або призначенні високих доз можливо пригнічення основних клітин імунної системи.

Взаємодія. Мікробні ліпополісахариди застосовують у поєднанні з хіміотерапевтичними засобами при хронічних уповільнених інфекційних і запальних процесах. При поєднанні пірогеналу з кофеїном, кордіаміном і стрихніном спостерігають підвищення токсичності. Поєднання із жарознижувальними засобами запобігає підвищенню температури.

При поєднанні продигіозану з вітаміном Е спостерігають антагонізм.

Бактеріальні лізати.

Механізм дії та фармакологічні ефекти. Ініціюють імунну відповідь на бактеріальні антигени, що містяться в препараті, стимулюють утворення специфічних антитіл, підвищують фагоцитарну активність макрофагів, збільшують вироблення лізоциму. Активація специ-

фічного захисту дозволяє запобігти розвитку інфекції, поліпшити результати лікування і запобігти виникненню ускладнень.

Особливе місце серед цієї групи імуномодуляторів займає імудон, створений спеціально для підвищення природного місцевого імунного захисту слизової оболонки ротової порожнини і глотки. Імудон – полівалентний антигенний комплекс, що містить суміш очищених лізатів бактерій, які найбільш часто ініціюють інфекційно-запальні захворювання слизової оболонки ротової порожнини, і гриба *Candida*.

Імудон стимулює місцевий імунітет слизової оболонки ротової порожнини: збільшує кількість фагоцитуючих клітин і підвищує ступінь завершеності фагоцитозу, сповільнює окислювальний метаболізм стимульованих поліморфноядерних лейкоцитів, зменшуючи дегенеративні процеси в тканинах, надає хемотаксичний ефект на поліморфноядерні нейтрофіли і моноцити, збільшує вміст в слині лізоциму – ферменту, що володіє бактерицидною активністю, переважно відносно грампозитивних бактерій, і стимулює неспецифічну реактивність тканин ротової порожнини, підвищує в слині вміст секреторного IgA, що є важливим фактором місцевого імунного захисту тканин ротової порожнини, збільшує кількість імунокомпетентних клітин, відповідальних за вироблення антитіл, індукуює синтез ендogenous інтерферону. Імудон підвищує місцевий імунітет, сприяє зняттю симптомів запалення (біль, почервоніння, набряк, гноетечіння, кровоточивість ясен, неприємний запах з рота) і прискорює процес одужання. Збільшення кількості плазматичних клітин у слизовій оболонці і вироблення секреторного імуноглобуліну А починається на 2–4-у добу, тривалість захисних реакцій на наступні зараження зберігається протягом 3–4 міс.

Фармакокінетика. Імудон – препарат місцевої дії, відомості щодо абсорбції відсутні.

Показання. У стоматологічній практиці імудон використовується як імунокоректор:

– для профілактики і лікування гострих і хронічних інфекційно-запальних захворювань слизової оболонки ротової порожнини, язика, тканин пародонту, кісткової тканини (стоматиту, у тому числі афтозного і герпетичного, виразково-некротичного гінгівіту, глоситу, пародонтиту, герпетичного гінгівостоматиту, атопічного хейліту і т. д.);

– для профілактики і лікування дисбактеріозу ротової порожнини, кандидозу;

– в передопераційному періоді і після операцій у ротовій порожнині (операція видалення зубів мудрості, цистектомії, висічення капюшона над зубом мудрості при перикороніті, при імплантації зубів і т. д.);

– для зменшення запальних процесів слизової оболонки у пацієнтів, що використовують знімні зубні протези і ортодонтичну апаратуру, полегшення процесу адаптації до них.

Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату. Дитячий вік до 3 років. Не рекомендується застосовувати імудон в період вагітності і лактації.

Побічні ефекти. Імудон, будучи препаратом місцевої дії, має низьку токсичність. В окремих випадках можливі алергічні реакції (висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк) та реакції з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, диспепсія, гастралгія, відчуття печіння в роті).

Взаємодія. Може використовуватися з лікарськими препаратами інших фармакологічних груп. Підвищує активність антибактеріальних, протигрибкових та протівірусних препаратів.

Синтетичні аналоги бактеріальних антигенів

Механізм дії та фармакологічні ефекти. Лікопід – напівсинтетичний глікопептид, що є основним структурним фрагментом клітинної стінки всіх відомих бактерій. Діє переважно на гуморальну ланку імунітету. Ефект препарату обумовлений стимуляцією функціональної активності фагоцитів (макрофагів і нейтрофілів), опосередкованої нормалізацією показників Т- і В-систем імунітету, підвищенням активності Т-кілерів, збільшенням синтезу специфічних антитіл і цитокінів (інтерлейкінів-1, -6 і -12, фактора некрозу пухлини, α - і γ -інтерферону, колонієутворюючих факторів), підвищенням рівня імуноглобуліну А в слині. Лікопід активує місцевий імунітет слизових оболонок, має протизапальну активність, прискорює процеси регенерації.

Фармакокінетика. При прийомі всередину біодоступність становить 7–13 %. Максимальна концентрація досягається через 1,5 год. Слабко зв'язується з альбумінами крові. У процесі біотрансформації активних метаболітів не утворює. Період напіввиведення – 4,29 год. Виводиться переважно нирками в незміненому вигляді.

Показання: гострі і уповільнені хронічні інфекційно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки, плоский лишай, герпес, для профілактики і лікування післяопераційних гнійно-септичних ускладнень, при хронічному рецидивуючому афтозному стоматиті.

Протипоказання: гіперчутливість, вагітність, лактація, підвищення температури вище 38 °С, аутоімунний тиреоїдит в стадії загострення.

Побічні ефекти: можливо короткочасне підвищення температури тіла, поява алергічних реакцій.

Взаємодія. Підвищує активність антибіотиків (напівсинтетичних пеніцилінів, похідних поліенів), фторхінолонів, протигрибкових та протівірусних препаратів. Лікопід не рекомендується застосовувати в поєднанні з сульфаніламидами і тетрациклінами. Глюкокортикоїди знижують активність лікопіда, а антациди і адсорбенти – його біодоступність.

Препарати тимуса

Механізм дії та фармакологічні ефекти. Гормони тимуса відіграють провідну роль у регуляції імунітету, дозріванні і диференціюванні імунокомпетентних клітин. У дітей із синдромом збільшення вилочкової залози підвищений ризик розвитку дисбалансу імунної і нейроендокринної систем.

Тимуса екстракт, тактивін, тимостимулін – комплекс поліпептидних фракцій, отриманих з вилочкової залози. Препарати нормалізують кількість і функціональну активність Т-лімфоцитів, що дозволяє їх використовувати при переважному ураженні Т-системи імунітету. Ці препарати відновлюють пригнічену активність Т-кілерів, збільшують загальну кількість лімфоцитів, стимулюють продукцію цитокінів, нормалізують співвідношення Т- і В-лімфоцитів, уповільнюють регрес імунокомпетентних клітин, підсилюють фагоцитоз, збільшують напруженість клітинного імунітету і підвищують протиінфекційну і протипухлинну резистентність організму. Препарати нормалізують реологічні властивості крові, процеси мікроциркуляції, стимулюють процеси регенерації.

α -Глутаміл-триптофан (тимоген) – дипептид глутаміну і триптофану, активний тимоміметик, за дією схожий з препаратами тимуса. Тимоген специфічно зв'язується з тимоцитами, мобілізує регуляторні та ефекторні механізми адаптації організму, посилює процеси диференціювання лімфоцитів, активує внутрішньоклітинні біохімічні процеси в імунокомпетентних клітинах, покращує клітинний і гуморальний імунітет, неспецифічну реактивність організму, впливає на процеси метаболізму і регенерації, нормалізує стан гемостазу.

Показання. У стоматологічній практиці препарати тимуса застосовують у комплексній терапії важких гострих і хронічних інфекційно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки (слизової оболонки, пародонта, кісток і м'яких тканин); для профілактики і лікування гострих і хронічних бактеріальних і вірусних інфекцій і післяопераційних ускладнень у пацієнтів з початково зниженою активністю клітинної ланки імунної системи.

Протипоказання: гіперчутливість; атопічна бронхіальна астма; вагітність; лактація.

Побічні ефекти: алергічні реакції (короткочасні гіпертермічні реакції, забарвлення в місці ін'єкції), загострення гнійних інфекцій.

Взаємодія. Підвищують активність антибактеріальних, протигрибкових, противірусних препаратів і антисептиків. Вітамін Е посилює дію тактивіну. Слід уникати одночасного застосування тактивіну, тимактиду і тимуса екстракту, що мають однаковий механізм дії. Запобігають імунодепресивному ефекту кортикостероїдів.

Препарати кістково-мозкового походження

Механізм дії та фармакологічні ефекти. Мієлопід (β -активін) – комплекс мієлопептидів. Він відноситься до біорегуляторів пептидного походження (цитомедини), які вважаються медіаторами імунної системи і виробляються клітинами кісткового мозку. Мієлопід стимулює переважно В-лімфоцити, підвищує синтез антитіл і функціональну активність макрофагів, збільшує абсолютну кількість В- і Т-лімфоцитів, нейтрофілів, плазматичних клітин, фагоцитів крові, підвищує концентрацію IgG, вміст IgA в слині, знижує концентрацію IgE в сироватці крові, збільшує вміст секреторного IgA2 в слині. Надає імунокоригуючу і протипухлинну дію.

Показання. Використовується в комплексній терапії важких інфекційно-запальних уражень щелепно-лицевої ділянки (слизової оболонки, пародонта, кісток і м'яких тканин), а також для профілактики і лікування гострих і хронічних бактеріальних і вірусних інфекцій і післяопераційних ускладнень у пацієнтів з переважним зниженням активності гуморальної ланки імунітету.

Протипоказання: гіперчутливість, вагітність з наявністю реус-конфлікту.

Побічні ефекти: алергічні реакції, запаморочення, слабкість, нудота, підвищення температури тіла, гіперемія і болючість у місці введення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Підвищує активність антибактеріальних препаратів. При поєднанні з препаратами тимуса ефективність мієлопиду збільшується.

Сполуки, отримані методом хімічного або генно-інженерного синтезу (цитокіни та їх синтетичні аналоги)

Цитокіни (інтерферони, інтерлейкін-1 β і інтерлейкін-2) і їх синтетичні аналоги відносяться до природних регуляторів імуногенезу.

Інтерферони – ендогенні імуностимулятори. Інтерферон α виробляється лейкоцитами, інтерферон β – фібробластами, інтерферон γ – активованими Т-лімфоцитами.

Механізм дії та фармакологічні ефекти. Інтерферони та їх синтетичні аналоги надають імуномодулюючу дію, регулюють специфічну імунну відповідь, мають противірусну та антипроліферативну дію. Вони підвищують активність Т-лімфоцитів, природних клітин-кілерів, макрофагів, стимулюють синтез антитіл і лімфокінів. Препарати інтерферону тропні до циторецепторів клітин, інфікованих вірусом, впливають на специфічні ферменти, порушують реплікацію вірусів, стимулюють клітини-кілери. Імуномодулюючий ефект більше виражений у γ -інтерферону, а протипухлинної – у α - та β -інтерферону.

Фармакокінетика. При внутрішньом'язовому введенні час досягнення максимальної концентрації становить 3–15 год, при підшкірному – 3–18 год. Біодоступність становить 70–100 %. Метаболізуються

протеазами. Період напіввиведення – 8–10 год. Вважають, що виводяться інтерферони в основному нирками (70–80 % введеної дози).

Показання. У стоматологічній практиці інтерферони і їх синтетичні аналоги використовують для профілактики і лікування вірусних інфекцій.

Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препаратів; вагітність; годування груддю; важка депресія; епілепсія; захворювання печінки в стадії декомпенсації. З обережністю слід застосовувати при гіперчутливості, в тому числі до антибіотиків і яєць.

Застереження. З обережністю застосовувати у пацієнтів, які страждають на депресію, судорожні припадки, серцеві захворювання, а також при важкій нирковій та печінковій недостатності. Небезпечно використання у новонароджених.

Застосування інтерферонів та їх синтетичних аналогів слід проводити під контролем лікаря-імунолога.

Побічні ефекти: грипоподібний синдром, анафілактоїдні реакції, рідко – почервоніння, біль в ділянці ін'єкції, запаморочення, безсоння, тахікардія, нудота, блювання, діарея, рідше – депресія, судоми, аритмія, астения, гранулоцитопенія.

Взаємодія. Одночасне застосування препаратів інтерферону β з нестероїдними протизапальними препаратами та глюкокортикоїдами може знижувати активність інтерферону. Можна застосовувати з глюкокортикоїдами і адренкортикотропним гормоном, але інтервал між введенням препаратів має становити не менше 6 год. Інтерферон α -2a може посилювати нейро-, гемато- і кардіотоксичний ефекту лікарських засобів, які приймали раніше або одночасно. Інтерферон α -2 порушує біотрансформацію фенітоїну, варфарину, теофіліну, пропронололу і діазепаму, збільшуючи їх токсичність. На тлі інтерферону α -2 β знижується кліренс і збільшується рівень амінофіліну в плазмі крові. На тлі інтерферону α -2 β збільшується ризик прояву токсичних ефектів бусульфана, дакарбазину, доксорубіцину, зидовудину. На тлі інтерферону β -1a підвищується рівень в плазмі зидовудину, ефект кортико-тропіну не змінюється.

Синтетичні індуктори інтерферону

Механізм дії та фармакологічні ефекти. Синтетичні індуктори інтерферону нормалізують синтез α -, β - і γ -інтерферону імунокомпетентними клітинами організму (лейкоцитами, макрофагами, фібробластами, клітинами епітелію кишечника), сприяють корекції імунного статусу організму як при імунодефіцитах, так і при аутоімунних захворюваннях. Максимум продукції інтерферону в різних органах спостерігають через 4–24 год. Надають імуностимулюючу, противірусну, протизапальну дію.

Механізм протівірусної дії пов'язаний з пригніченням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах і пригніченням реплікації вірусу.

Фармакокінетика. Тилорон швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті. Зв'язування з білками – 80 %. Легко проникає в органи, тканини і біологічні рідини. Біодоступність становить близько 60 %. Не піддається біотрансформації і не накопичується в організмі. Екскретується в незміненому вигляді нирками і кишечником.

Показання. У стоматологічній практиці синтетичні індуктори інтерферону застосовуються при рецидивуючому герметичному стоматиті та інших вірусних інфекціях.

Протипоказання: гіперчутливість; вагітність; годування груддю; некомпенсований цироз печінки; важка патологія нирок; дитячий вік (циклоферон – до 4 років, тилорон – до 14 років).

Побічні ефекти: алергічні реакції, рідко – диспептичні явища, короткочасний озноб.

Взаємодія: сумісні з антибактеріальними, протигрибковими та протівірусними препаратами, вітамінами, імуномодуляторами.

Імуномодулятори рослинного походження

Механізм дії та фармакологічні ефекти. За останні роки починають ширше використовувати препарати рослинного походження, у тому числі для стимуляції імунітету. До них відносяться препарати ехінацеї, які активують систему комплементу, підсилюють хемотаксис лейкоцитів, лізис бактерій і вірусів, підвищують фагоцитарну активність гранулоцитів і макрофагів, стимулюють продукцію інтерферону, інтерлейкінів, фактора некрозу пухлин. Мають протівірусну і антибактеріальну активність.

На основі ехінацеї був створений препарат імунал, що підсилює неспецифічний імунітет, підвищує кількість гранулоцитів і активізує фагоцитоз, стимулює неспецифічний імунітет, пригнічує ріст і розмноження мікроорганізмів, надає протівірусну дію.

Показання. У стоматологічній практиці використовують в комплексній терапії уповільнених запальних процесів слизової оболонки ротової порожнини, тканин пародонта, рецидивуючого герпетичного стоматиту, періодонтиту, остеомиєліту.

Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату та рослин родини складноцвітих; туберкульоз; лейкоз; колагенози; розсіяний склероз; ВІЛ-інфекція, СНІД; вагітність; годування груддю.

Побічні ефекти: алергічні реакції.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами. Краплі для прийому всередину містять етанол, що може впливати на дію інших ліків. Не рекомендується спільне застосування з цефалоспоринами.

Синтетичні імуномодулятори різних груп. Похідні піримідинів

Механізм дії та фармакологічні ефекти. Похідні піримідинів (метилурацил, пентоксил), коли проникають в клітину, підвищують активність ферментів, які беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот, необхідних для синтезу білків, ряду компонентів системи комплементу, лізоцима, інтерферону, імуноглобулінів усіх видів, активують поділ клітин, стимулюють репаративну регенерацію, підвищують активність ферментів циклу Кребса у В-лімфоцитах, полегшуючи їх перехід в плазматичні клітини, підвищують поглинальну здатність нейтрофілів і макрофагів, стимулюють лейкопоез, збільшують продукцію антитіл, стимулюють клітинні і гуморальні фактори захисту. Використовують для профілактики інфекційних захворювань, а при наявності інфекції – в поєднанні з хіміотерапевтичними засобами, оскільки піримідини можуть утилізуватися мікроорганізмами, викликаючи активацію процесу. Ці препарати мають анаболічну, антиоксидантну, гемопоетичну, імуностимулюючу, протизапальну, регенеруючу, ранозагоючу дію.

Показання до застосування. У стоматологічній практиці похідні піримідинів використовують як комплексну терапію уповільнених запальних процесів слизової оболонки ротової порожнини і тканин пародонта, рецидивуючого герпетичного стоматиту, періодонтиту, остеомиєліту, для прискорення репаративних процесів при афтах, які мляво загоюються, виразках, переломах щелеп, для стимуляції дентиногенезу і репаративного остеогенезу при лікуванні пульпіту вітальними методами.

Протипоказання: гіперчутливість; гемобластози; гострі та хронічні лейкоемічні форми лейкозу; лімфогранулематоз, мієлолейкоз.

Побічні ефекти: алергічні реакції; головний біль; запаморочення; диспептичні явища.

Взаємодія: метилурацил підвищує активність хіміотерапевтичних препаратів, строфантину, продигіозану.

Похідні імідазолу

Механізм дії і фармакологічні ефекти. Бендазол – адаптоген, активує синтез нуклеїнових кислот і білків, при тривалому застосуванні стимулює фагоцитарну активність макрофагів, збільшує синтез інтерферонів, надає неспецифічну імуностимулюючу дію, регулює співвідношення концентрацій цГМФ і цАМФ в імунних клітинах, стимулює проліферацію зрілих сенсibilізованих Т- і В-лімфоцитів, підвищує фагоцитарну активність макрофагів, Т-хелперів, продукцію антитіл і синтез інтерферону, збільшує вміст Т-супресорів, має протиалергічний ефект. Надає міотропну спазмолітичну і судинорозширювальну дію, у тому числі на мозкові судини, полегшує синаптичну передачу в спинному мозку.

Левамізол надає тимоміметичну дію, впливає на метаболізм і функцію Т-лімфоцитів, відновлює початково знижену їх активність і нормалізує диференціювання, підсилює Т-клітинну відповідь, підви-

щує фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів, ініціює синтез ендогенного інтерферону.

Фармакокінетика. Левамізол швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті; максимальна концентрація досягається через 1,5–2 год. Біотрансформація відбувається в печінці з утворенням неактивних метаболітів. Період напіввиведення метаболітів – 16 год. Виводиться переважно нирками.

Показання до застосування. У стоматологічній практиці бендазол і левамізол використовують у комплексній терапії хронічних і рецидивуючих бактеріальних і вірусних інфекцій. Бендазол застосовують при периферичному паралічі лицевого нерва.

Побічна дія: алергічні реакції, відчуття жару, пітливість, головний біль, запаморочення, нудота. Порушення функції шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, діарея, біль у животі), панкреатит, протеїнурія, лихоманка, лейкопенія, агранулоцитоз, головний біль, порушення свідомості, сну, галюцинації, генералізовані судоми, парестезії, порушення мови, ураження нирок, виразки слизової оболонки ротової порожнини (левамізол).

Протипоказання: гіперчутливість; з обережністю застосовувати у літніх пацієнтів (бендазол); агранулоцитоз, дитячий вік (до 14 років), вагітність (левамізол).

Левамізол застосовують тільки при доведеному зниженні активності Т-ланки імунітету під контролем гемограми. З обережністю використовують при нирковій і печінкової недостатності.

Взаємодія. При поєднанні з судинорозширювальними і сечогінними засобами посилюється гіпотензивний ефект бендазолу. При поєднанні левамізолу з похідними піразолону збільшується ризик агранулоцитозу, з амфотерицином В – ризик ураження нирок, ймовірність розвитку бронхоспазму і гіпотензії. Левамізол несумісний з алкоголем (антабусподібний синдром), підсилює ефекти фенітоїну і непрямих антикоагулянтів.

Інші синтетичні імуномодулятори

Головата – 5-аміно-1,2,3,4-тетрагідро-фталазин-1,4-діона натрієва сіль у вигляді дигідрату.

Механізм дії. Головата регулює функціональну активність макрофагів і нейтрофілів, відновлює пригнічений протиінфекційний захист, пригнічує на 6–8 год надлишковий синтез гіперактивованими макрофагами прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6 та ін.) і активних форм кисню, які впливають на патофізіологічні процеси, визначають ступінь запальних реакцій і вираженість інтоксикації. Препарат регулює проліферативну активність субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелпери, Т-кілери) і В-лімфоцитів, підвищує проліферативну активність природних кілерів, синтез антитіл,

стимулює активність нейтрофілів, підсилює фагоцитоз та підвищує неспецифічну резистентність організму до інфекції, підвищує вміст імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA), стимулює синтез інтерферонів, регулює репарацію пошкоджених тканин, зменшує утворення рубцевої тканини.

Фармакокінетика. При внутрішньом'язовому і ректальному введенні основні фармакологічні ефекти препарату зберігаються протягом 72 год. Максимальна концентрація препарату в крові визначається через 15–30 хв після введення. Період напіввиведення становить при внутрішньом'язовому введенні 30–40 хв, при ректальному – 40–60 хв. Виводиться в незміненому вигляді переважно нирками. Основні фармакологічні ефекти спостерігають протягом 72 год.

Показання. У стоматологічній практиці галавіт використовують у комплексній терапії хронічних гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки (слизової оболонки, пародонта, кісток і м'яких тканин); для профілактики і лікування гострих і хронічних бактеріальних, вірусних інфекцій і післяопераційних ускладнень.

Протипоказання: гіперчутливість, вагітність, годування груддю. Не рекомендується призначати препарат дітям до 18 років, бо не закінчені клінічні дослідження препарату в педіатрії.

Побічна дія: алергічні реакції.

Поліоксидоній – імунокоректор, похідне поліетилен-піперозину.

Механізм дії. Поліоксидоній активує фагоцитуючі клітини і природні кілери, активує антитілоутворення. Стимулює кооперацію Т- і В-лімфоцитів, клітинну проліферацію, природну міграцію лейкоцитів, функціональний стан фагоцитозу. Підвищує резистентність організму до інфекції бактеріальної, вірусної і грибової етіології, уповільнює ріст пухлин. Підвищує стійкість мембран до дії цитотоксичних засобів, надає детоксикуючу і антиоксидантну дію.

Фармакокінетика. Висока біодоступність (89 %). Максимальна концентрація після внутрішньом'язового введення створюється через 40 хв. Піддається біотрансформації. Виводиться нирками. Період напіввиведення – 36,2 год.

Показання. У стоматологічній практиці поліоксидоній використовують у комплексній терапії важких хронічних рецидивуючих інфекційно-запальних уражень щелепно-лицевої ділянки (слизової оболонки, пародонту, кісток і м'яких тканин); для профілактики і лікування гострих і хронічних бактеріальних, вірусних, грибкових інфекцій і онкологічних захворювань.

Протипоказання: гіперчутливість, вагітність, годування груддю. З обережністю використовується при гострій нирковій недостатності та у дітей до 6 міс.

Побічна дія: алергічні реакції, біль у місці введення.

Взаємодія: добре поєднується з антибіотиками, протівірусними, противогрибковими, антигістамінними препаратами, бронхолітиками, кортикостероїдами, β -адреноміметиками, цитостатиками. У даний час є велика кількість препаратів, що впливають на імунну систему, що дозволяє здійснювати вибір імунокоригуючої терапії з урахуванням клінічної картини захворювання, результатів імунологічних досліджень і в кожному конкретному випадку відповідно з цим використовувати препарати, що діють переважно на ті ланки імунної системи, у яких виявлені порушення функції [8].

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Вкажіть одну правильну відповідь.

1. Антигени – це:
 - A. *Гени організму, що відповідають за формування резистентності.*
 - B. *Гени мікроорганізмів, що відповідають за формування патогенності.*
 - C. *Гени мікроорганізмів, що відповідають за утворення токсинів.*
 - D. *Речовини, проти яких в організмі формується реакція специфічної протидії.*
 - E. *Чужорідна генетична інформація.*
2. Антитоксини – це:
 - A. *Токсичні речовини, проти яких в організмі формується реакція специфічної протидії.*
 - B. *Імуноглобуліни класу E.*
 - C. *Імуноглобуліни до бактеріальних екзотоксинів.*
 - D. *Імуноглобуліни класу D.*
 - E. *Антитіла до бактеріальних нуклеотидів.*
3. Анатоксини – це:
 - A. *Антитіла до екзотоксину.*
 - B. *Екзотоксин, позбавлений токсичності.*
 - C. *Ендотоксин, позбавлений токсичності.*
 - D. *Антитіла до ендотоксинів.*
 - E. *Антитоксичні антитіла.*
4. Домен – це:
 - A. *Частина генома бактерії.*
 - B. *Специфічна частина антигену.*
 - C. *Частина ланцюга імуноглобуліну.*
 - D. *Частина генома організму.*
 - E. *Активний центр антитіла.*
5. МНС-білки I класу синтезуються:
 - A. *Усіма бактеріями.*
 - B. *Тільки патогенами.*
 - C. *Всіма ядерними клітинами організму.*
 - D. *Тільки лімфоцитами.*
 - E. *Тільки макрофагами.*

6. МНС-білки II класу синтезуються:
- A. Усіма бактеріями.
 - B. Тільки патогенами.
 - C. Тільки макрофагами і В-лімфоцитами.
 - D. Тільки хламідіями.
 - E. Вірусами.
7. Розподіл антитіл на класи заснований на будові:
- A. L-ланцюгів.
 - C. C-фрагмента.
 - E. Активного центру.
 - B. H-ланцюгів.
 - D. C₂-фрагмента.
8. Комплемент – це:
- A. Система білків сироватки крові теплокровних.
 - B. Система поверхневих білків зовнішньої мембрани бактерій.
 - C. Додатковий обов'язковий компонент в реакції преципітації.
 - D. Додатковий полісахаридний компонент молекули імуноглобуліну.
 - E. Система поверхневих білків внутрішньої мембрани бактерій.
9. Антитіла синтезуються:
- A. Незрілими В-лімфоцитами.
 - D. Нейтрофілами.
 - B. Гістіоцитами.
 - E. Т-лімфоцитами.
 - C. Плазмоцидами.
10. Дозрівання Т-лімфоцитів відбувається в:
- A. Кістковому мозку.
 - D. Надниркових залозах.
 - B. Тимусі.
 - E. Печінці.
 - C. Щитовидній залозі.
11. Дозрівання В-лімфоцитів відбувається в:
- A. Кістковому мозку.
 - D. Надниркових залозах.
 - B. Тимусі.
 - E. Печінці.
 - C. Щитовидній залозі.
12. Плазмоцити здійснюють наступну функцію:
- A. Фагоцитоз.
 - D. Синтез монокінів.
 - B. Синтез антитіл.
 - E. Синтез комплементу.
 - C. Синтез гормонів.
13. Лімфоцити відіграють основну роль у процесі:
- A. Згортання крові.
 - C. Фагоцитозу.
 - E. Лізису.
 - B. Гемолізу.
 - D. Імунітету.
14. Фіксований суперантиген представлений на мембрані:
- A. Макрофагів.
 - C. Т-лімфоцитів.
 - E. Еозинофілів.
 - B. Th-лімфоцитів.
 - D. NK-лімфоцитів.
15. Th-лімфоцит сприймає фіксований суперантиген в комплексі:
- A. З МНС-білком I класу.
 - D. Вільним суперантигеном.
 - B. МНС-білком II класу.
 - E. Комплементом.
 - C. Інтерлейкіном-2.

16. Рецептор Тh-лімфоцитів, що сприймає сигнал від макрофагів, активується:
- A. Інтерлейкіном-1. C. С-естераз. E. Лізоцимом.*
B. Інтерлейкіном-2. D. С3-конвертазой.
17. Гіперчутливість негайного типу забезпечується:
- A. IgG. B. IgA. C. IgE. D. Т-кілерами. E. IgM.*
18. Гіперчутливість сповільненого типу забезпечується:
- A. IgG. B. IgA. C. IgE. D. Т-кілерами. E. IgM.*
19. Поверхневі структури макромолекули, що забезпечують специфічність антигену, називаються:
- A. Епітопом. C. Анатомом. E. Детергентом.*
B. Паратопом. D. Доменом.
20. Властивість антигену індукувати імунну відповідь називається:
- A. Антигенністю. D. Макромолекулярністю.*
B. Специфічністю. E. Імуногенністю.
C. Гетерогенністю.
21. Факторами неспецифічної резистентності організму є:
- A. Система комплементу. D. В-лімфоцити.*
B. Інтерферон. E. Нормальна мікрофлора.
C. Лізоцим. F. Шкірні покриви.
22. Факторами специфічної резистентності є:
- A. Т-лімфоцити.*
B. Імуноглобуліни.
C. Фагоцити.
D. Інтерлейкін.
E. Ферменти ротової порожнини і травної системи.
F. Плазматичні клітини.
23. Бар'єрна функція шкіри і слизових оболонок зумовлена:
- A. Кислою рН завдяки молочним і жирним кислотам.*
B. Лізоцимом.
C. Антагоністичною мікрофлорою.
D. Т-кілерами.
E. Слизом, що заважає прикріпленню бактерій, і миготливим епітелієм.
F. Активністю циркулюючих імуноглобулінів.
24. Гуморальні фактори неспецифічної резистентності:
- A. Аглютиніни. C. Білки гострої фази. E. Згортання крові.*
B. Інтерферони. D. Антитоксини. F. Лізоцим
25. Факторами неспецифічної резистентності ротової рідини:
- A. Циркулюючі імуноглобуліни. C. Міслопероксидаза слини.*
B. Секреторні імуноглобуліни. D. Т-лімфоцити.

26. Чисельність грампозитивних мікроорганізмів ротової порожнини контролюється переважно:
- Системою комплементу.
 - Лізоцимом (*N*-ацетилмурамілгідролазою).
 - Циркулюючими імуноглобулінами.
 - Макрофагами.
27. Специфічними факторами захисту рідини, що діють в ротовій порожнині, є:
- Лізоцим і мієлопероксидаза.
 - Компоненти комплементу і пропердин.
 - Гранулоцити і фібробласти.
 - IgA.
28. Для серологічного методу діагностики сифілісу вирішальне значення має постановка реакції:
- Мікропреципітації і реакції пасивної гемаглютинації.
 - Аглютинації.
 - Преципітації в агарі.
 - IФА.
29. Для серологічного методу діагностики ВІЛ та парентеральних гепатитів вирішальне значення має постановка реакції:
- Бактеріолізу.
 - Аглютинації.
 - Преципітації в агарі.
 - IФА і ПЛР.

Відповіді до тестових завдань:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D	C	B	C	C	C	C	A	C	B
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
A	C	D	A	B	B	C	D	A	E
21	22	23	24	25	26	27	28	29	
A, B, C	A, B, E	A, B, C, E	B, C, E, F	C	B	D	A	D	

ЛІТЕРАТУРА

1. Луцик Б. Д. Клінічна лабораторна діагностика : навч. посіб. для мед. ВНЗ IV рівня акредитації / Б. Д. Луцик. – Київ : Медицина, 2011. – 296 с.
2. Данилевський М. Ф. Захворювання слизової оболонки ротової порожнини / М. Ф. Данилевський. – Київ, 2008. – 320 с.
3. Максименко П. Т. Затруднения и ошибки в диагностике заболеваний слизистой оболочки полости рта, губ, языка / П. Т. Максименко, А. П. Шейко. – Полтава : Полтавский литератор, 2012. – 120 с.
4. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В. Н. Анисимов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 468 с.
5. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry / J. A. Yagiela, F. J. Dowd, E. A. Neidle (ed). – 5th ed. – Mosby, 2004. – P. 677–721.
6. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта : учеб. / В. Н. Царев и др. ; под ред. В. Н. Царева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 576 с.
7. Терапевтическая стоматология : нац. рук-во / под ред. Л. А. Дмитриевой, Ю. М. Максимовского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с.
8. Клиническая иммунология и аллергология : учеб. пособие / под ред. А. В. Караулова. – Москва : Мед. информ. аг-во, 2002. – 651 с.
9. Бурместер Г. Р. Наглядная иммунология : пер с англ. / Г. Р. Бурместер – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. – 329 с.
10. Никулин Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 376 с.
11. Клінічна імунологія та алергологія / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, В. Д. Бабаджан та ін. – Харків : Гриф, 2011. – 550 с.
12. Клінічна та лабораторна імунологія : нац. підручник / за заг. ред. Л. В. Кузнецової, В. М. Фролова, В. Д. Бабаджана. – Київ : ООО "Полиграф плюс", 2012. – 922 с.
13. Clinical immunology and allergology. Theme 5. Primary and secondary immunodeficientes, their clinical pictures in maxillo-facial area :manual for practical lessons students having higher medical education in English majoring in dentistry / compl. P. G. Kravchun, V. D. Babadzhan, I. I. Sokolova, O. I. Kadikova. – Kharkiv : Kharkiv State Medical University, 2015. – 36 p.

СКЛАД АПТЕЧКИ ЕКСТРЕНОЇ ДОПОМОГИ
("АНТИ-СНІД")

70 % етиловий спирт.

5 % спиртова настоянка йоду.

Стерильна дистильована вода, робочий розчин одного з дезінфекційних засобів.

Перев'язувальний матеріал.

Простий і бактерицидний пластирі.

Гумовий напальник (3–5 шт).

Очні піпетки (5 шт) або шприц (10–20 мл) для промивання очей.

Ножиці.

ЗМІСТ

Вступ	5
Імунна система. Загальні уявлення про структуру і функції	6
Органи і тканини імунної системи	7
Клітини імунної системи	8
Молекули, що беруть участь в імунній відповіді і є продуктами імунної відповіді	13
Характеристика основних цитокінів	14
Інтерлейкіни	15
Інтерферони	21
Імуноглобуліни	22
Роль запалення в розвитку імунної відповіді	26
Зміни в імунній системі, що супроводжують старіння людини	27
Основні методи оцінки імунного статусу	27
Клінічна характеристика показників імунограми	33
Показники імунограм у здорових людей	37
Поняття про місцевий імунітет ротової порожнини	38
Клітинні і молекулярні фактори адаптивного імунітету ротової порожнини	47
Місцева імунограма	51
Приклади імунограм	57
Варіанти імунної реактивності пацієнтів й імунобактеріологічні паралелі в розвитку одонтогенних інфекцій	59
Імунодефіцитні стани в стоматологічній практиці	62
Захворювання бактеріальної етіології з ураженням слизової оболонки ротової порожнини	64
Імунотропна терапія в стоматологічній практиці	94
Місьцеве застосування імуномодуляторів у стоматологічній практиці	95
Імуномодулятори	97
Тестові завдання	109
Література	113
Додаток	114

Навчальне видання

ІМУНОЛОГІЯ В СУЧАСНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ

***Методичний посібник
для студентів стоматологічного факультету,
лікарів-інтернів-стоматологів
та лікарів стоматологічного профілю***

Упорядники Соколова Ірина Іванівна
 Герман Світлана Іванівна
 Томіліна Тетяна Вікторівна
 Савельєва Наталія Миколаївна
 Слинько Юлія Олександрівна
 Скидан Карина Володимирівна

Відповідальний за випуск І. І. Соколова



Редактор М. В. Тарасенко
Коректор О. Ю. Лавриненко
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 7,3. Зам. № 18-33618.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

ІМУНОЛОГІЯ В СУЧАСНІЙ СТОМАТОЛОГІЇ

***Методичний посібник
для студентів
стоматологічного факультету,
лікарів-інтернів-стоматологів
та лікарів стоматологічного профілю***